

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. Stefan Farkas

Chirurgie

Kurz- und Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie von Klatskin-  
Tumoren am Universitätsklinikum Regensburg

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christian Birner

2019



AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prof. Dr. Stefan Farkas

Chirurgie

Kurz- und Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie von Klatskin-  
Tumoren am Universitätsklinikum Regensburg

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christian Birner

2019

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan A. Farkas

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gabriele Kirchner

Tag der mündlichen Prüfung: 26.08.2020

*Meinen Eltern und Großeltern*

## Abkürzungsverzeichnis

5-J-ÜL	5-Jahres-Überleben
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
A.	Arteria
CA 19-9	carbohydrate antigen 19-9
CA	Karzinom
CCC/CC	Cholangiocelluläres Karzinom/Cholangiokarzinom
CD	Clavien-Dindo Klassifikation
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomografie
Cx	Chemotherapie
D.	Ductus
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
HCC	Hepatocelluläres Karzinom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10 <sup>th</sup> Revision
IGF 1	Insulin-like growth factor 1
kur.	Kurativ
LH	Hemihepatektomie links
LT	Erweiterte Hemihepatektomie links (Left Trisectionectomy)
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomografie
PCC	Perihiläres Cholangiokarzinom
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
RH	Hemihepatektomie rechts
RT	Erweiterte Hemihepatektomie rechts (Right Trisectionectomy)
Seg.	Segmentum
ÜL	Überleben
V.	Vena
Vs.	versus
WHO	World Health Organization

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1. Überblick .....	1
1.2. Epidemiologie.....	1
1.3. Anatomie .....	3
1.3.1. Leber .....	3
1.3.2. Intrahepatische Gallenwege.....	4
1.3.3. Extrahepatische Gallenwege.....	4
1.4. Ätiologie und Risikofaktoren .....	4
1.5. Klinik und Diagnostik .....	6
1.5.1. Klinik .....	6
1.5.2. Labormarker.....	6
1.5.3. Bildgebende Verfahren zur Diagnose .....	7
1.6. Klassifikationssysteme .....	9
1.6.1. Bismuth-Corlette .....	9
1.6.2. Die American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) TNM-Klassifikation .....	10
1.6.2.1. Grading .....	10
1.6.2.2. Staging.....	10
1.6.3. The Brisbane 2000 Terminology .....	12
1.7. Therapie .....	13
1.7.1. Grundsätze.....	13
1.7.2. Kurative Konzepte.....	13
1.7.2.1. Perihiläre (Klatskin) Karzinome.....	13
1.7.2.2. Intrahepatische und distale Cholangiokarzinome.....	15
1.7.3. Adjuvante Konzepte .....	15
1.7.4. Palliative Konzepte.....	15

1.8.	Prognostische Faktoren bezogen auf das Überleben.....	16
1.9.	Chirurgischer Stress und Komplikationen im Rahmen der Resektion .....	17
1.10.	Fragestellung .....	18
2.	Patienten und Methoden .....	20
2.1.	Patientengut .....	20
2.2.	Datenerhebung und Analyse .....	21
2.3.	Erhobene Parameter .....	22
2.4.	Literaturrecherche .....	22
2.5.	Erfassung der Komplikationen – Clavien-Dindo-Klassifikation chirurgischer Komplikationen .....	22
3.	Ergebnisse .....	24
3.1.	Das Gesamtkollektiv.....	24
3.2.	Perihiläre (Klatskin) Karzinome .....	26
3.2.1.	Patientencharakteristik.....	26
3.2.2.	Symptomatik .....	27
3.2.3.	Therapie.....	30
3.2.4.	Postoperative Ergebnisse (Überlebensanalysen) .....	47
3.3.	Multivariate Analyse .....	71
4.	Diskussion.....	73
5.	Zusammenfassung.....	90
6.	Tabellenverzeichnis .....	93
7.	Abbildungsverzeichnis .....	94
8.	Danksagung.....	96
9.	Lebenslauf .....	97
10.	Erklärung.....	98
11.	Literatur .....	99
12.	Anhang .....	109



# **1. Einleitung**

## **1.1. Überblick**

Das Gallengangskarzinom ist eine maligne Neoplasie, die aus dem Gallengangsepithel entsteht. [8] Bei der Einteilung der Gallengangskarzinome wird in intrahepatisch, perihilär, distal extrahepatisch gelegene Tumoren und Ampulla-Vateri-Karzinome unterschieden. Getrennt hiervon betrachtet werden die Gallenblasen- und Ductus-cysticus-Karzinome. Als anatomische Grenze zwischen den perihilären und distalen Tumoren wurde in der 7. Auflage der TNM-Klassifikation von 2010 die Mündung des Ductus cysticus festgelegt. [72] Als intrahepatisch gelten alle Karzinome, die proximal von D. hepaticus dexter und sinister innerhalb der Leber liegen. [54] Während der Begriff "Cholangiokarzinom" ursprünglich nur für die Bezeichnung der intrahepatischen Manifestation der Gallengangskarzinome verwendet wurde, ist es inzwischen üblich, diesen Begriff auch für die perihilären und extrahepatischen Formen zu verwenden. [33] Von der immer wieder zur Beschreibung der aus den kleinen Gallengängen entstehenden Karzinome genutzten Bezeichnung "periphere intrahepatische Cholangiokarzinome" rät die WHO ab. [8]

Verschiedene Studien und Autoren zeigen übereinstimmend, dass die Mehrheit der Cholangiokarzinome mit 50-60% der Fälle perihilär auftreten, 10-25% finden sich intrahepatisch, rund 20% in den distalen extrahepatischen Gallenwegen und weniger als 10% zeigen eine multifokale Ausprägung. [7, 33, 45] Diejenigen Karzinome, die die Hepatikusgabel involvieren, werden als Klatskin-Tumoren bezeichnet und nach Bismuth-Corlette in vier Stadien eingeteilt, welche in Abschnitt 1.6.1 näher erläutert werden. [33]

## **1.2. Epidemiologie**

In der weltweiten epidemiologischen Betrachtung der Weltgesundheitsorganisation WHO wird die Häufigkeit intrahepatischer Cholangiokarzinome mit 5-15% aller primären Lebermalignome geschätzt. Die Prävalenz unterliegt starken geographischen Schwankungen, wobei die höchste Inzidenzrate in Asien auftritt, insbesondere in den Endemiegebieten von

*Opisthorchis viverrini* (Thailand, Laos) und *Clonorchis sinensis* (Südchina, Südkorea). Hier wird die altersstandardisierte Inzidenz für Frauen mit 37 pro 100.000 und für Männer mit 88 pro 100.000 angegeben. Insgesamt liegt auch in den nicht Endemiegebieten eine steigende Inzidenz vor, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Im Allgemeinen handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Alters.

Getrennt hiervon betrachtet werden die gemischten hepatozellulären Cholangiokarzinome, die weniger als 1% der Lebermalignome ausmachen und in alters- und geschlechtsspezifischer Inzidenz, sowie geographischer Verteilung den hepatozellulären Karzinomen ähneln.

Die extrahepatischen Gallengangskarzinome manifestieren sich zumeist im Alter von 60-80 Jahren ohne geographische Unterschiede mit Ausnahme der Republik Korea, in der die Inzidenz etwas höher ist. [8]

In Deutschland werden zwar bereits seit einigen Jahren Krebsneuerkrankungen systematisch erfasst, mit der 9. Ausgabe der Broschüre "Krebs in Deutschland" liegen aber zum ersten Mal flächendeckend Daten aus dem gesamten Bundesgebiet für die Jahre 2009 und 2010 vor. Das Gallengangskarzinom findet sich hierbei neben dem hepatozellulären Karzinom als das zweithäufigste primäre Lebermalignom (ICD-10 C22) und unter den malignen Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege (ICD-10 C23-24) als häufigste Entität. Bei 8330 malignen Neuerkrankungen der Leber und 5310 malignen Neuerkrankungen der Gallenblase und extrahepatischen Gallenwege im Jahr 2010 zeigen die intrahepatischen Gallengangskarzinome hierunter einen Anteil von knapp 25% sowie die Extrahepatischen einen Anteil von 60%. Das Erkrankungsrisiko steigt hierbei analog zum Leberkrebs mit zunehmendem Alter an. [32] Seit 1999 zeigt sich eine ansteigende Inzidenz und Mortalität, insbesondere bei Männern. Die Malignome der Leber und Gallenwege gehören damit in Deutschland zu den wenigen Krebsarten mit steigender Inzidenz und Mortalität. Als relative 5-Jahres-Überlebensraten werden für Frauen 13% und für Männer 16% angegeben. [2] Zusammenfassend ergibt sich hier ein Anlass zu weiteren Forschungsarbeiten in Deutschland.

### 1.3. Anatomie

#### 1.3.1. Leber

Die Leber bildet mit einer Masse von 1600g beim Mann und 1400g bei der Frau das größte Entgiftungsorgan des Menschen. Aus makroskopischer Sicht kann die Leber anhand ihrer Oberflächenfurchung in Lappen eingeteilt werden. Für die Klinik bedeutender ist jedoch die funktionelle Gliederung in verschiedene Segmente, die entsprechend der Versorgung durch die V. portae hepatis, A. hepatica propria und Gallengänge mit ihren Ästen vorgenommen wird. Nach Couinaud wird die Leber in acht voneinander unabhängige Segmente eingeteilt, wie in Abbildung 1 dargestellt. Diese Segmente laufen keilförmig auf die Leberpforte zu und werden im Uhrzeigersinn mit römischen Ziffern von I-VIII bezeichnet. Segment IV wird weiterhin unterteilt in IVa und IVb. Segment I kann aufgrund unterschiedlicher Gefäßversorgung und Galleabfluss in einen rechten und linken Anteil geteilt werden. Die Grenze zwischen beiden funktionellen Leberlappen bildet die Cantlie-Linie zwischen dem linken Rand der V. cava inferior und der Mitte des Gallenblasenbetts. [54] Zur Durchblutung steuern die Pfortader 75% und die Leberarterie 25% bei und tragen jeweils zu 50% zum Sauerstoffangebot bei; der Abfluss erfolgt über die Vv. hepaticae in die V. cava inferior. [78]

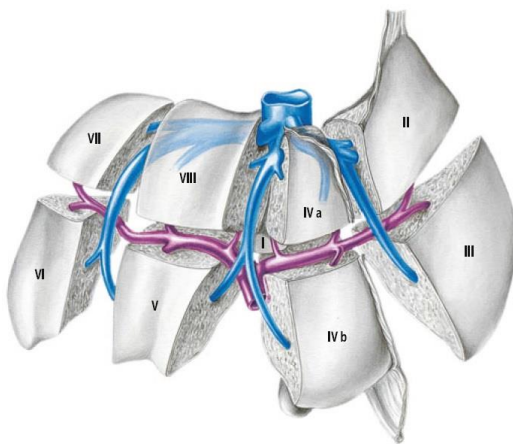


Abbildung 1: Segmentgliederung der Leber nach Couinaud:

I= Segmentum posterius (Lobus caudatus), II= Seg. posterius laterale sinistrum, III= Seg. anterius laterale sinistrum, IV=Seg. mediale sinistrum, V= Seg. anterius mediale dextrum, VI= Seg. anterius laterale dextrum, VII= Seg. posterius laterale dextrum, VIII= Segm. posterius mediale dextrum; Lebervenen und V. cava inferior sind blau dargestellt, V. portae hepatis und deren Äste violett. Nach Zilles, Tillmann, 2010.

### 1.3.2. Intrahepatische Gallenwege

Die Anatomie der Gallenwege beginnt intrahepatisch mit der kleinsten Einheit, den Canaliculi biliferi, die die Galle über die Hering-Kanälchen in die Ductuli und Ductus interlobulares leiten. Während die Zellen, die die Hering-Kanälchen auskleiden, als wenig differenzierte Leberstammzellen gelten, handelt es sich bei der Auskleidung der Ductuli bereits um Epithel. Im Weiteren vereinigen sich die kleinen Gallenwege weiter zu immer größeren Gängen und folgen der segmentalen Gliederung der Pfortader und den Leberarterienästen. Schließlich vereinigen sich die Gallengänge der einzelnen Segmente und bilden nach Zufluss des rechten bzw. linken Ductus lobi caudati im funktionellen rechten Leberlappen mit den Rami dexter und sinister den Ductus hepaticus dexter, im linken Leberlappen mit den Rami medialis und lateralis den Ductus hepaticus sinister und somit den Ursprung der extrahepatischen Gallenwege. [78]

### 1.3.3. Extrahepatische Gallenwege

In der folgenden Bifurkation entsteht durch Zusammenfluss des rechten und linken Hauptgallengangs in der Leberpforte der Ductus hepaticus communis. Mit seinem Kaliber von 4-6mm verläuft dieser mit etwa 3cm Länge vor der Pfortader und rechts der A. hepatica im Ligamentum hepatoduodenale. Dort mündet auch der von rechts kommende, 3-4mm durchmessende und zumeist 2-4cm lange Ductus cysticus ein. Der sich zwischen Cysticus-Mündung und Papilla duodeni major anschließende Gallenwegsabschnitt wird als Ductus choledochus bezeichnet und verläuft abhängig vom Cysticus-Zufluss auf bis zu 10cm Länge mit einem Kaliber von 4 bis 9mm weiterhin im Ligament. Er zieht schräg hinab, hinter dem Pankreaskopf entlang und durchbricht von dorsomedial kommend die Wand der Pars descendens duodeni wo er unter Bildung der Papilla duodeni major endet. Zu einer Vereinigung mit dem Ductus pancreaticus zu einem gemeinsamen Mündungsgang kommt es in ca. 70% der Fälle. Den unkontrollierten Ausstrom der Galle verhindert der Musculus sphincter Oddi. [78]

## 1.4. Ätiologie und Risikofaktoren

In allen Abschnitten der Gallenwege entstehen Cholangiokarzinome grundsätzlich durch die maligne Entartung und neoplastische Proliferation des

Gallengangsepithels. In Studien konnte aber kürzlich gezeigt werden, dass die intrahepatischen Karzinome der großen Gallengänge zwar immunhistochemisch und morphologisch den Karzinomen der extrahepatischen Gallengänge ähneln, aber vor allem für die Karzinome der kleineren Gallenwege gleichzeitig auch Zellen aus den peribiliären Drüsen und Hering-Kanälchen als Ursprungszellen in Betracht kommen. [10] Aus mikroskopischer Sicht handelt es sich bei über 80% der Fälle um gut bis mäßig differenzierte Adenokarzinome, welche sich von ihrem Bild her nicht von dem der Gallenblasenkarzinome unterscheiden. Besonders in Zusammenhang mit Infektionen durch *Clonorchis sinensis* kommen muzinöse Adenokarzinome vor. [15]

Auch wenn die Ätiologie in den meisten Fällen unbekannt ist, stellen doch chronisch-entzündliche Prozesse über zytokininduzierte Transformationsvorgänge und obstruktive biliäre Zellschäden die beiden Hauptbedingungen für die Entwicklung eines Cholangiokarzinoms dar. Hierbei kann die Ursache für die chronisch-entzündlichen Prozesse ebenso in einem Reflux von Pankreassekret in die Gallenwege aufgrund von Fehlbildungen liegen wie im jahrelangen Befall mit Leberegel. [21, 45]

Als Risikofaktoren gelten das höhere Lebensalter (in 65% der Fälle sind die

**Risikofaktoren**

Primär sklerosierende Cholangitis  
 Infektion mit Leberegel  
 - *Opisthorchis viverrini*  
 - *Clonorchis sinensis*  
 Lebensalter >65 Jahre  
 Cholelithiasis  
 Angeborene Fehlbildungen  
 - Caroli-Syndrom  
 - Choledochuszysten  
 Chemische Agenzien, z.B. Thorotrast  
 Virushepatitis B und C  
 Alkohol

Patienten älter als 65 Jahre), chronische intraduktale Gallensteine, Gallengangsadenome und biliäre Papillomatose, angeborene Fehlbildungen wie das Caroli-Syndrom (Lebenszeitrisiko 7%) oder Choledochuszysten, Rauchen in Verbindung mit primär sklerosierender Cholangitis und insbesondere in Südostasien Infektionen mit den Leberegel *Opisthorchis viverrini* und *Clonorchis sinensis* sowie mit einem

sechsfach erhöhten Risiko für hepatobiliäre Malignome chronische Typhus-Träger. [33] Weitere Risikofaktoren sind chemische Agenzien wie das nicht mehr zugelassene Röntgen-Kontrastmittel Thorotrast.

Die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die in 70-80% der Fälle mit Colitis ulcerosa vergesellschaftet ist, stellt in der westlichen Welt die am häufigsten mit

Cholangiokarzinomen assoziierte Erkrankung dar. [21, 33, 45] In einer großen schwedischen Studie zeigten 8% der Patienten innerhalb von 5 Jahren ein neu aufgetretenes derartiges Karzinom. [45] Ähnliche Ergebnisse zeigen mit einer jährlichen Inzidenz von 0,6-1,5% in den ersten fünf Jahren nach Diagnose der PSC auch andere Multi-Center-Studien. Die Prävalenz von Cholangiokarzinomen wird im Bereich von 30-42% angegeben. [21, 45] Dieses tritt bei PSC-Betroffenen mit einem Alter von 30-50 Jahren auch deutlich früher auf. [45]

Als weitere Risikofaktoren gelten virale Hepatitisinfektionen der Typen B und besonders für intrahepatische Cholangiokarzinome auch des Typs C. Mehrere Fall-Kontroll-Studien zeigen einen Zusammenhang von Alkohol und dem Auftreten von Cholangiokarzinomen, für weitere Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, Diabetes und Übergewicht fehlen noch eindeutige Beweise. [21]

## **1.5. Klinik und Diagnostik**

### **1.5.1. Klinik**

Abhängig von der Tumorlokalisation unterscheiden sich die klinisch fassbaren Symptome. Das Tumorleiden ist bei der Diagnose meist schon fortgeschritten, teilweise handelt es sich um Zufallsbefunde. Als Leitsymptom für extrahepatische Cholangiokarzinome gilt der schmerzlose Ikterus, der bei mehr als 90% der Patienten beobachtet werden kann. Bei den intrahepatischen Karzinomen tritt dies seltener auf. Als weitere Zeichen biliärer Obstruktion können dunkler Urin, entfärbter Stuhl und Pruritus beobachtet werden. Weiterhin können eine B-Symptomatik sowie Hepatomegalie oder eine tastbare Raumforderung auftreten. [34, 45]

### **1.5.2. Labormarker**

Die Suche nach Serum-Tumormarkern zur Früherkennung bei Hochrisiko-Patienten brachte bisher aufgrund fehlender Spezifität nicht den gewünschten Erfolg. Das zunächst untersuchte carcinoembryonale Antigen (CEA) wird kaum mehr verwendet, da es nur bei ungefähr 30% der Cholangiokarzinom-Patienten erhöht ist. Weiter verbreitet ist dagegen die Verwendung von CA 19-9. Die Sensitivität und Spezifität werden in Abhängigkeit von der Höhe des Cut-off-

Werts bei PSC-Patienten mit Werten bis zu 90% bzw. 98% angegeben. Ohne den Risikofaktor PSC liegen diese allerdings deutlich niedriger. Nachteilig ist, dass die Serumwerte neben der vorübergehenden Erhöhung bei Cholangitiden oder Cholestase auch beim Pankreas- und Magenkarzinom sowie bei primär biliärer Zirrhose oder Rauchern erhöht sein können. Zudem können Patienten, die kein Lewis-Blutgruppenantigen besitzen, kein CA 19-9 produzieren. Neben weiteren molekularen Serum-Markern wie Interleukin 6 werden auch biliäre Marker auf ihre Eignung und Relevanz in der Diagnostik untersucht. So zeigten biliäre Insulin-like-growth-factor 1 (IGF1)-Spiegel die im Rahmen einer ERCP bei biliärer Obstruktion bestimmt wurden, eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität in der Differenzierung zwischen Cholangiokarzinomen, Pankreaskarzinomen und benignen biliären Störungen. Unter Berücksichtigung der Faktoren Kosten, Testeigenschaften und Verfügbarkeit wird derzeit zum Screening von PSC-Patienten eine Kombination aus Serum-CA19-9 (Cut-off 20U/mL) und Sonografie als nützlich empfohlen. [21]

#### 1.5.3. Bildgebende Verfahren zur Diagnose

Zur Diagnose und Beurteilung der Resektabilität sind bildgebende Verfahren unverzichtbar, jedoch ist die Diagnose des Cholangiokarzinoms mitunter nicht einfach. Die Beurteilung der biliären Obstruktion und das Vorliegen eines Steinleidens kann Mittels Sonographie oder Computertomographie erfolgen. Karzinome größer 1 cm sind im Spiral-CT nachweisbar, die Beurteilung der Lagebeziehung zu benachbarten Organen kann ebenso durchgeführt werden. Um eine Gefäßbeteiligung einzuschätzen, gilt die Duplex-Sonographie in erfahrenen Zentren als dem CT und der Angiographie gleichwertig. Sensitivität und Spezifität von ERCP und MRCP sind ähnlich. Als momentan beste Methode gilt die MRT-Untersuchung, da hiermit sowohl Tumorblutgefäße als auch Lymphknoten und Metastasen gefunden werden können. [33, 45] Insgesamt gelten MRT und CT hinsichtlich ihrer Genauigkeit für die Diagnose und das Staging als gleichwertig. [20] Am Universitätsklinikum Regensburg erfolgt regelhaft eine hochauflösende CT-Angiographie. Auch das FDG-PET kann eine Hilfestellung in der Erkennung von Fernmetastasen bieten. Zwar kann mittels moderner CT die Resektabilität in 60% der Fälle vorausgesagt werden, siehe

Tabelle 1, eine definitive Aussage hierüber erbringt letztendlich aber nur eine operative Exploration. [45]

Subtyp	Kriterium			
	Gallengänge	Gefäße	Leberatrophie	Metastasen
<b>Perihilär</b>	Beidseitige Beteiligung bis zu den sekundären Abgängen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschluss oder Ummauerung der Pfortader proximal der Gabel</li> <li>- beidseitige Beteiligung der Leberarterien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bei kontralateraler Pfortaderummauerung</li> <li>- bei kontralateraler Beteiligung der sek. Gallengänge</li> </ul>	Fernmetastasen
<b>Intrahepatisch</b>		Gefäßinvasion	Radikale Resektion nicht erreichbar	Intrahepatisch oder extrahepatisch
<b>Distal</b>		Beteiligung von Pfortader, A. mesenterica sup. oder A. hep. communis		M1

Tabelle 1: Radiologische Kriterien der Irresektabilität nach Mosconi et al. 2009

Entsprechend der Leitlinien der British Society for Gastroenterology sollte bei dem Verdacht eines Cholangiokarzinoms ein MRT in Kombination mit einer MRCP sowie ein Kontrastmittel-CT durchgeführt werden. Invasive Untersuchungen sollten nicht als Routinemaßnahme durchgeführt werden, können jedoch zusätzlich nötig sein. Insbesondere bei Patienten, die zur Resektion vorgesehen sind, wird ein Staging-CT von Abdomen, Becken und Thorax zum Ausschluss von Metastasen empfohlen. [34]



## 1.6. Klassifikationssysteme

### 1.6.1. Bismuth-Corlette

Die Bismuth-Corlette Klassifikation stellt eines der bekanntesten und am häufigsten verwendeten Systeme zur Unterteilung perihilärer Karzinome, sogenannter Klatskin-Tumoren dar. Sie wurde von Bismuth et al. 1975 zur Beschreibung der Ausdehnung dieser Karzinome entwickelt. Die Einteilung erfolgt entsprechend dem Ausmaß der Hepatikusgabel-Beteiligung und wird wie in Abbildung 2 dargestellt in vier Hauptgruppen gegliedert. [6, 65]

Typ I Das Karzinom betrifft nur den Ductus hepaticus communis und stellt somit im engeren Sinne eigentlich noch keinen Klatskin-Tumor dar.

Typ II Das Karzinom dehnt sich auf die Bifurkation ohne Beteiligung der intrahepatischen Gallengänge aus

Typ III wird in die Subgruppen IIIa (Beteiligung der Gabel und des Ductus hepaticus dexter) und

IIIb (Beteiligung der Gabel und des Ductus hepaticus sinister) unterteilt

Typ IV Das Karzinom betrifft die Bifurkation und sowohl den rechten als auch linken Hauptgallengang und die sekundären Zusammenflüsse

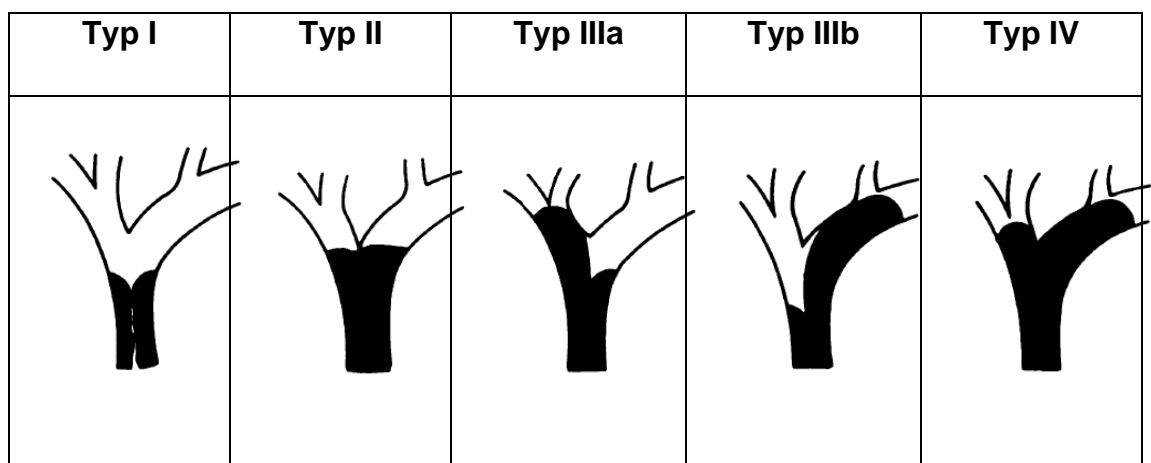


Abbildung 2: Bismuth-Corlette Klassifikation perihilärer Tumoren, modifiziert nach Bismuth, Nakache et al. 1992

Zwar kann diese Klassifikation einen ersten Anhalt für das zu resezierende Ausmaß dieser Tumoren geben, für die abschließende Indikationsstellung ist sie jedoch nicht ausreichend, da sie weder Informationen über Fernmetastasen oder

Lymphknotenbeteiligung noch die Beteiligung limitierender Gefäßstrukturen verarbeitet. [65]

Als weitere Einteilungssysteme mit geringerer Verbreitung werden die Klassifikation nach Longmire und die Cape-Town-Klassifikation verwendet. [54]

#### 1.6.2. Die American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) TNM-Klassifikation

##### 1.6.2.1. Grading

Zum Grading der intrahepatischen Cholangiokarzinome wird gemäß WHO nach dem Differenzierungsgrad in gut (G1), mittelgradig (G2) und schlecht (G3) sowie undifferenzierte Adenokarzinome (G4) unterschieden. Für die gemischten hepatozellulären-cholangiozellulären Karzinome ist kein Grading vorgesehen. Bei Vorliegen verschiedener Differenzierungsgrade ist der Schlechteste ausschlaggebend für die Zuteilung.

Für das Grading der extrahepatischen Karzinome inklusive der Ampullenkarzinome gilt die Einteilung in gut differenzierte (G1), mittelgradig (G2), schlecht (G3) und undifferenzierte Adenokarzinome sowie kleinzellige Karzinome (G4). Malignome vom Siegelringzell-Typ werden immer als G3 eingestuft. [54]

##### 1.6.2.2. Staging

Zum Staging der Gallengangskarzinome wird nach der 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts in intrahepatische, perihiläre extrahepatische, distale extrahepatische, Ampulla-Vateri- und Gallenblasen sowie Ductus cysticus-Karzinome unterschieden. Zur Stadieneinteilung werden die Angaben zum Primärtumor T, den regionären Lymphknoten N und den Fernmetastasen M herangezogen. [8, 72] Die weiteren Angaben beschränken sich im Rahmen der Fragestellung auf die perihiläre Lokalisation.

Für die T-, N-, M-Klassifikation des Primärtumors der extrahepatischen Gallenwege und der Stadieneinteilung gelten entsprechend der TNM-Klassifikation von 2010 folgende Unterscheidungen, wie in Tabelle 2 und Tabelle 3 zusammengefasst: [72]

<b>T-Stadium</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor auf Gallengang beschränkt mit Ausdehnung bis in die Muscularis propria oder die fibromuskuläre Schicht
<b>T2a</b>	Tumor infiltriert jenseits des Gallenganges in das benachbarte Weichgewebe
<b>T2b</b>	Tumor infiltriert das benachbarte Leberparenchym
<b>T3</b>	Tumor infiltriert unilaterale Äste der V. portae oder A. hepatica communis
<b>T4</b>	Tumor infiltriert den Hauptast der V. portae oder bilaterale Äste; oder die A. hepatica communis oder Äste 2. Ordnung bilateral; oder unilaterale Äste 2. Ordnung des Gallenganges mit Infiltration von kontralateralen Ästen der V. portae oder A. hepatica communis
<b>N-Stadium</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen in Lymphknoten des Ductus cysticus, des D. choledochus, entlang der A. hepatica communis und der V. portae
<b>M-Stadium</b>	<b>Erläuterung</b>
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Primärtumors der extrahep. Gallenwege

<b>Stadiengruppierung (Perihiläre extrahepatische Gallengänge)</b>			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVA	T4	N0, N1	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3: Stadieneinteilung Perihiläre extrahepatische Gallengänge

### 1.6.3. The Brisbane 2000 Terminology

Zur Vereinheitlichung der Beschreibung des Leberresektionsausmaßes wurde im Jahr 2000 durch das wissenschaftliche Komitee der International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA) eine neue Nomenklatur verabschiedet ("The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections"). Diese beruht auf der Verzweigung der Leberarterie und des Gallengangs und ordnet den Couinaud Segmenten einen entsprechenden anatomischen und die Resektion beschreibenden Begriff zu. [12]

Abbildung 3 veranschaulicht die Nomenklatur und das zugehörige Ausmaß der derzeit üblichen Leberresektionen. Erweiterte Hemihepatektomie, Trisegmentektomie und Trisektorektomie werden hierbei synonym verwendet [3].

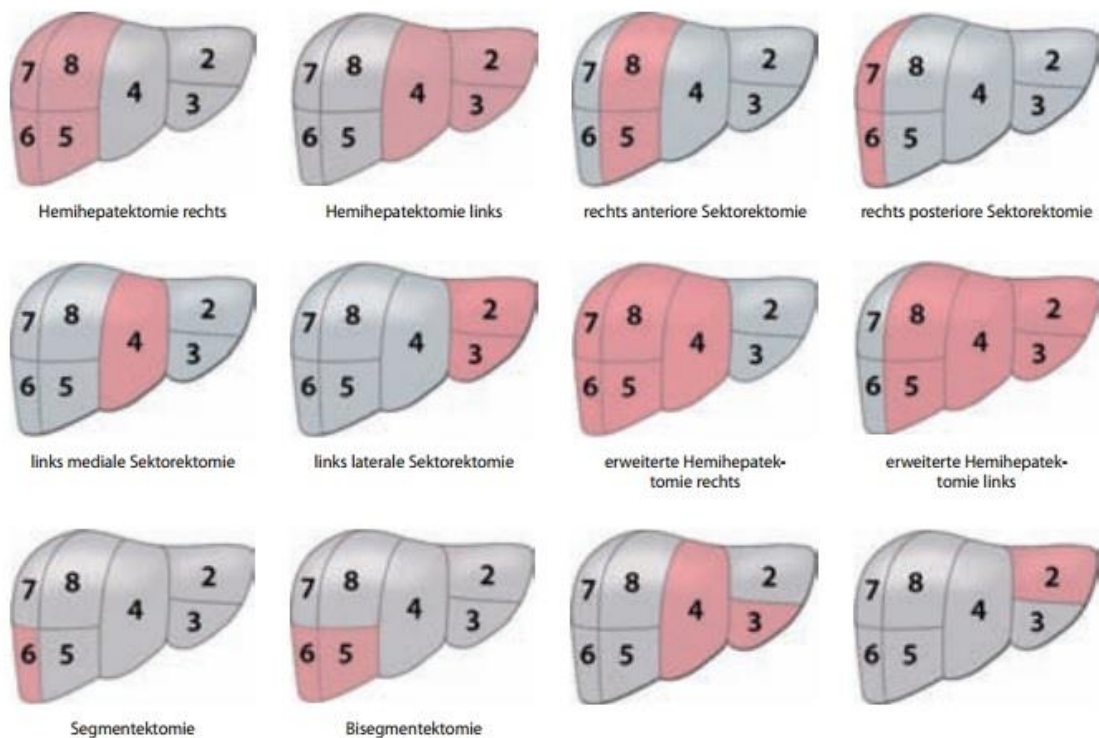


Abbildung 3: Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektionen (modifiziert nach Clavien et al. 2007b) aus: Birth, Ittel et al. (Hg.) 2010 – Hepatobiliäre und Pankreastumoren [4]

## **1.7. Therapie**

### **1.7.1. Grundsätze**

Die einzig verfügbare und effektive Therapie mit Aussicht auf Kuration ist die Tumorresektion. [7, 21, 33, 58]

Als Kontraindikation gelten ein für die Resektion zu schlechter Gesundheitszustand, ein zu hohes Risiko des Patienten, das Vorliegen coeliakaler und retroperitonealer Lymphknoten- sowie Fernmetastasen, eine beidseitige Tumorausdehnung auf Leber oder Gefäße und eine funktionell insuffiziente Restleber. Weiterhin sollte die Resektion nur durchgeführt werden, wenn eine R0-Resektion zumindest möglich erscheint. [21, 34, 45, 58]

Im Gegensatz zum hepatozellulären Karzinom gibt es für die Gallengangskarzinome keine nationale Versorgungsleitlinie. Im europäischen Raum ist seit 2002 eine Leitlinie der britischen Gesellschaft für Gastroenterologie verfügbar, welche 2012 überarbeitet wurde. Erst seit 2016 liegt zudem eine europäische Leitlinie der European Society for Medical Oncology vor, an der sich die Diagnose, Therapie und Nachsorge in Zukunft orientieren können. [33, 34, 68]

### **1.7.2. Kurative Konzepte**

#### **1.7.2.1. Perihiläre (Klatskin) Karzinome**

Um eine Kuration zu erreichen, ist insbesondere bei perihilären Karzinomen zumeist ein aggressives chirurgisches Vorgehen notwendig. In Frage kommen entweder die Gallengangsresektion mit partieller Hepatektomie und Resektion des Lobus caudatus oder bei eher zentral gelegenen Tumoren, bei ausgewählten Patienten, lediglich eine limitierte Resektion unter Einschluss der Segmente IV und I oder IV und V. Die Galleableitung wird für hohe Läsionen durch eine Y-Roux-Anastomose wiederhergestellt. In den Fällen, in denen beide Äste der Pfortader beteiligt sind oder kontralateral zur Pfortaderinvasion gleichzeitig der Gallengang betroffen ist, ist eine Resektion ausgeschlossen. [34, 45, 58]

Für eine zusätzliche partielle Leberresektion konnte im Vergleich zur alleinigen Gallengangsresektion ein signifikant besseres Überleben sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur R0-Resektion nachgewiesen werden. Ebenso zeigen R0-resezierte Patienten ein signifikant besseres Überleben als R1-resezierte. Die

R2-Resektion spielt bei der Therapie der Klatskin-Tumoren keine Rolle, da für diese Patienten ein 5-Jahres-Überleben von 0% gezeigt wurde. [58]

Weitere, zum Teil radikalere chirurgische Ansätze, wie die en-bloc-Hilus-Resektion mit Entfernung des perihilären Gewebes einschließlich der Lymphknoten und Gefäße, werden aktuell entwickelt, um die Überlebensraten weiter zu steigern. [53] Da gerade bei ausgedehnten Resektionen mit einer kleinen Restleber die Gefahr eines small-for-size-Syndroms und einer ungenügenden Regeneration der Restleber besteht, kann insbesondere bei Unterschreiten der kritischen Schwelle von 25-30% Restleber eine ipsilaterale Pfortaderembolisation zur Hypertrophieinduktion der kontralateralen Segmente durchgeführt werden. Dies stellt ein sicheres Verfahren dar und kann sowohl für perihiläre wie auch für intrahepatische Cholangiokarzinome angewendet werden. Da die Obstruktion der Gallengänge über einen längeren Zeitraum eine Leberatrophie zur Folge haben und durch eine Dekompression die präoperative Leberfunktion verbessert werden kann, stellt die Gallengangsdrainage auch bei Fehlen eindeutiger Beweise eine wichtige Therapiestrategie dar. Aufgrund einer selektiveren Zugangsmöglichkeit eignet sich die perkutane Drainage besser als endoskopische Alternativen. [58] Um einer aufsteigenden Cholangitis vorzubeugen, wird am Universitätsklinikum Regensburg die PTCD bevorzugt. In einer Multicenter Studie konnten zwar keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Drainage gezeigt werden, möglicherweise gibt es jedoch Unterschiede, abhängig von der Resektion. [19]

Unter bestimmten Voraussetzungen ist die orthotope Lebertransplantation in Verbindung mit einer neoadjuvanten Therapie eine akzeptierte Therapiestrategie, mit der gute 5-Jahres-Überlebensraten erreicht werden können. Dem Mayo-Protokoll von 1993 entsprechend werden für die Transplantation nur Patienten mit Karzinomen oberhalb der Cysticus-Mündung im lokal unresektablen Frühstadium oder auf dem Boden einer PSC zugelassen, für die in der Bildgebung keine intrahepatischen oder Fernmetastasen, sowie eine Tumorausdehnung kleiner als 3cm nachgewiesen werden konnten. Weiterhin dürfen keine aktiven Infektionen oder andere Kontraindikationen gegen eine neoadjuvante Therapie und Transplantation vorliegen. Die neoadjuvante Behandlung sieht eine externe, gefolgt von einer intraduktalen Bestrahlung mit

gleichzeitiger systemischer 5-FU-Therapie sowie anschließender Capecitabine-Gabe bis zur Transplantation vor. [58, 62]

#### 1.7.2.2. Intrahepatische und distale Cholangiokarzinome

Zur kurativen Therapie intrahepatischer Cholangiokarzinome ist die Resektion des betroffenen Segments oder Leberlappens notwendig. [34, 45] Aufgrund des aggressiven Wachstumsverhaltens, ist zum Erreichen einer R0-Resektion in ca. 80% der Fälle eine ausgedehnte Resektion im Sinne einer Hemi- oder erweiterten Hemihepatektomie erforderlich. Auch hier kommt die orthotope Lebertransplantation nur für eine sehr begrenzte Anzahl an Patienten im Rahmen von Studien in Frage. [58] Für distale Gallengangskarzinome ist analog zu den Ampulla-Vateri-Tumoren eine partielle Duodenopankreatektomie (PD) nach Kausch-Whipple die Therapie der Wahl. [34, 45]

#### 1.7.3. Adjuvante Konzepte

Für den Nutzen adjuvanter Therapiestrategien gab es lange Zeit keine Evidenz. Dies galt sowohl für die Chemotherapie als auch für die Strahlentherapie. Der Nutzen intraoperativer Radio(-chemotherapien) ist bisher nicht bewiesen. Neoadjuvante Therapien sind in der Diskussion, aber bisher nur ungenügend untersucht. [21, 34, 45] Mit Veröffentlichung der BILCAP-Studie 2019 kann inzwischen eine adjuvante sechsmonatige Capecitabine-Therapie empfohlen werden. [59]

#### 1.7.4. Palliative Konzepte

Generell ist eine palliative Chemotherapie bei einem ausreichend guten Allgemeinzustand möglich, wenn keine Verbesserung des Zustands durch eine lokale Therapie möglich scheint. Eine etablierte Standard-Chemotherapie für das Cholangiokarzinom gibt es nicht. Bei Patienten mit signifikanten tumorbezogenen Symptomen besteht nur mehr eine geringe Lebenserwartung, die Therapie der Wahl ist dann die "best supportive care". [45] Bisher wurden zwar zahlreiche Chemotherapeutika für die Monotherapie getestet, diese schnitten aber mit einer durchschnittlichen Lebensverlängerung von 2-12 Monaten bei einem Ansprechen von bis zu 9% der Fälle vergleichsweise schlecht ab. [21] Auch in

Kombinationsschemata sind nur mäßige Ergebnisse zu erreichen. Eine Möglichkeit stellt das GEMOX-Protokoll (Gemcitabine+Oxaliplatin) dar, mit dem Ansprechraten von 36% und ein medianes Überleben bei gutem Allgemeinzustand von bis zu 15,4 Monaten gezeigt werden konnten. [45] Die Daten zur Überlebensverbesserung durch Radiotherapien sind widersprüchlich, zum Teil konnte ein Effekt für dosissteigernde Schemata über 55Gy gezeigt werden. [45] Insgesamt gibt es jedoch keine Evidenz für deren Nutzen. [34] Im Rahmen der supportiven Therapie ist eine Verbesserung der Lebensqualität und Cholestase sowie des Überlebens durch eine Kombination von Photodynamischer Therapie (PDT) und Stentanlage möglich (Überleben: 16,4 Monate kombiniert versus 3,3 Monate für alleinigen Stent). [21, 45] Um die Wirksamkeit neuerer Biologika zu untersuchen, sind weitere Studien nötig. [21]

### **1.8. Prognostische Faktoren bezogen auf das Überleben**

Wie zuvor bereits erläutert wurde, ist die einzig verfügbare und effektive Therapie mit Aussicht auf Kuration die Tumorresektion. [7, 21, 33, 58] In den letzten Jahren wurden im Rahmen intensiver Forschung weitere Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf die Langzeitprognose des Patienten nehmen.

So besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass tumorinfiltrierte Resektionsränder und Lymphknotenmetastasen die wichtigsten negativen Prognosefaktoren darstellen und mit einem reduzierten Überleben bei perihilärem Cholangiokarzinom einhergehen. Weiterhin werden eine perineurale Invasion, eine mittelgradige oder schlechte Tumordifferenzierung und höhergradige T-Stadien mit einer schlechteren Prognose assoziiert. [22] Zudem werden vereinzelt negative Einflussfaktoren beschrieben, wie die Notwendigkeit einer Bluttransfusion [47, 51] oder eine Bilirubinerhöhung > 3mg/dl [63]. Im Gegensatz dazu wurden spezielle chirurgische Techniken publiziert, die einen Überlebensvorteil bieten können, wie die hiläre en-bloc- oder vaskuläre Resektionen. [47, 53] Speziell für intrahepatische Cholangiokarzinome wurden kürzlich postoperative Komplikationen als möglicher negativer Prognosefaktor für das Überleben und die Rezidivfreiheit beschrieben. [64] Gerade im Hinblick darauf, wie sich die perioperative Morbidität auf den Langzeitverlauf auswirkt, gibt es in der Literatur aber kaum Daten.



### **1.9. Chirurgischer Stress und Komplikationen im Rahmen der Resektion**

Da nur die vollständige Resektion ein Langzeitüberleben ermöglichen kann, müssen selbst in spezialisierten Zentren immer noch hohe Raten an postoperativen Komplikationen hingenommen werden, die in Verbindung mit einem aggressiven chirurgischen Vorgehen stehen. Die Datenlage zur Morbidität ist insgesamt unzureichend, vor allem das Ausmaß und der Einfluss von Komplikationen auf das Überleben sind bisher nur schlecht untersucht.

Beim perihilären Cholangiokarzinom ist anhand der verfügbaren Literatur mit einer Morbidität von 14-76% und einer Mortalität von 0-18% zu rechnen [58]. Eine erhöhte Mortalität bei hepatischen Resektionen wurde auch bei Vorliegen einer biliären Obstruktion nachgewiesen. Häufige Komplikationen nach Leberresektion sind: Wundinfektionen, Sepsis, Fistelbildung und Cholangitis. Außerdem besteht die Gefahr von Leberfunktionsstörungen oder -versagen (Enzephalopathie, Aszites, Koagulopathie). [45]

Für die Resektion intrahepatischer Cholangiokarzinome sind weniger Daten verfügbar. Die Morbidität scheint bei auf die Leber begrenzten Eingriffen im Vergleich zu denen mit zusätzlicher vaskulärer, diaphragmatischer oder hilärer Ausdehnung niedriger zu sein. Die Letalität ist häufig auf thrombembolische oder hämorrhagische und septische Komplikationen sowie Leckagen bzw. Anastomoseninsuffizienzen und Leberversagen zurückzuführen. Die Mortalitätsraten liegen unter 10% mit einer Morbidität bis ca. 28%. [37, 74, 75] Als Komplikation nach Pankreatikoduodenektomie bei distalen Cholangiokarzinomen gilt die Magenentleerungsstörung. [45]

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass chirurgische Eingriffe (chirurgischer Stress) zu metabolischen, neuroendokrinen und immunologischen Veränderungen führen. [40] So zeigten Baigrie et al. 1992, dass beispielsweise erhöhte IL-6-Plasmaspiegel größeren Komplikationen vorausgehen und IL-1 $\beta$  und IL-6 Spiegel mit der Schwere eines chirurgischen Traumas zunehmen. [1] In der Leber kann es wie auch in anderen Organen zu Gewebeschäden durch cytotoxische Mediatoren aus neutrophilen Granulozyten im Rahmen einer proinflammatorischen Überstimulation kommen, wie es zum Beispiel für Ischämie-Reperfusionssituationen oder eine obstruktive Cholestase gezeigt werden konnte. [29] Insgesamt tragen proinflammatorische Cytokine so zur

Entwicklung postoperativer Komplikationen wie Organdysfunktionen, Blutungskomplikationen und Leberfunktionsveränderungen bei. [27] Neben unmittelbar postoperativen Komplikationen sind jedoch auch langfristige Implikationen obiger Mechanismen zu bedenken. Für die kurative Chirurgie bei Kolorektalkarzinomen konnte eine Beziehung zwischen dem Auftreten postoperativer Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz) und einem reduzierten Überleben sowie einer erhöhten Lokalrezidivrate gezeigt werden. [41] Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Spolverato et al. bei der Analyse von Komplikationen nach der kurativen Resektion bei intrahepatischen Cholangiokarzinomen. [64] Grundsätzlich wären ähnliche Ergebnisse auch bei perihilärer Lokalisation zu erwarten, jedoch wurde dieser Bereich bisher kaum untersucht.

#### **1.10. Fragestellung**

Das Cholangiokarzinom ist zwar ein insgesamt seltenes Malignom, jedoch eine der wenigen Entitäten mit steigender Inzidenz und Mortalität in Deutschland. Bis heute ist die einzige Therapie mit Aussicht auf ein Langzeitüberleben die R0-Resektion. Aufgrund der bevorzugt perihilären Lokalisation mit schlechten Überlebensraten ist dieser Subtyp von besonderem Interesse. Zum diagnostischen und therapeutischen Procedere existieren kaum Leitlinien. Zudem ist das chirurgische Vorgehen komplex, mit zum Teil ausgedehnten Resektionen einschließlich Gefäßresektion und -Rekonstruktion. Auch die Morbidität und Mortalität sind selbst in spezialisierten Zentren nach wie vor nicht unerheblich, dennoch aber nur unzureichend untersucht. In neueren Studien finden sich immer wieder Hinweise auf den negativen Einfluss von Komplikationen und chirurgischem Stress auf das Überleben nach Tumorresektion, sowohl am Tiermodell als auch in großen Kohortenstudien. Art und Umfang perioperativer Komplikationen werden bisher jedoch nicht immer erfasst oder aufgrund uneinheitlicher Kriterien und verschiedener Klassifizierungssysteme nicht kongruent aufgezeichnet, wodurch ein Vergleich und das Abschätzen möglicher Folgen für das Langzeitüberleben der Patienten erschwert werden. Aus der bisherigen Forschung sind bereits einige Prognosefaktoren bekannt. Ein überwiegender Anteil hiervon ist jedoch der Tumorcharakteristik geschuldet und nicht direkt beeinflussbar.

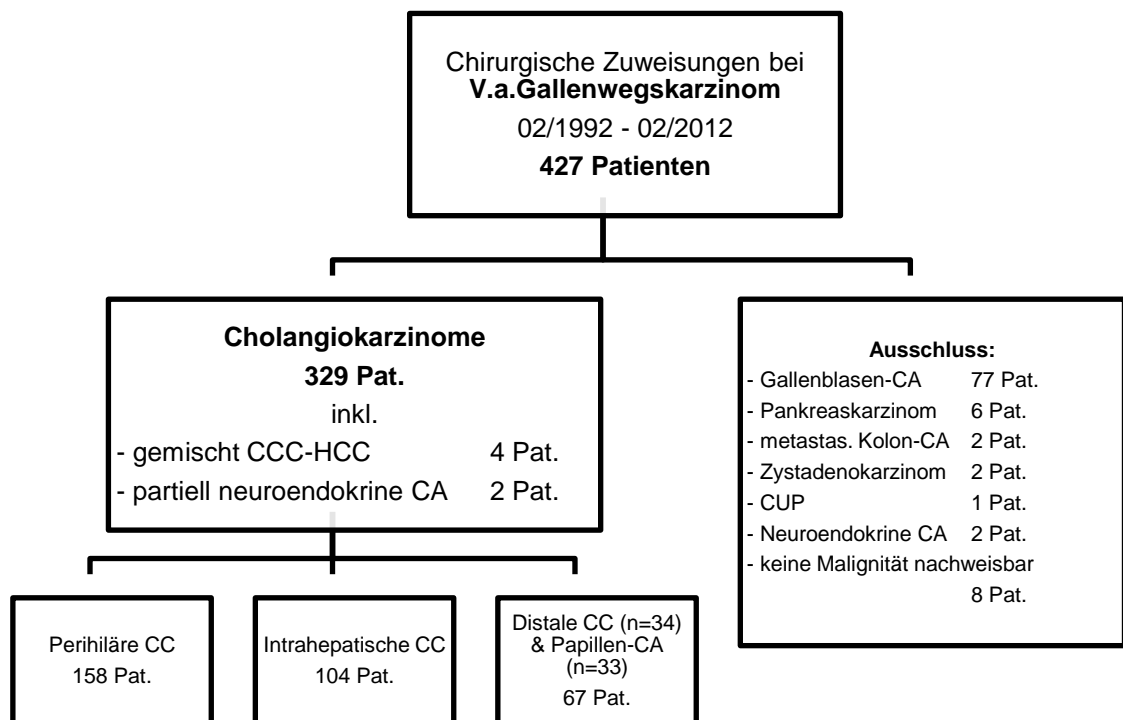
Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung der aktuellen operativen Therapiestrategie am Universitätsklinikum Regensburg und die Identifikation prognostischer Parameter für die Vorhersage des Langzeitüberlebens sowie die Entwicklung von Optimierungsansätzen zur Verbesserung der Prognose. In Zusammenschau mit der aktuellen Studienlage und dem Vergleich mit anderen Referenzzentren soll hierdurch das perioperative Patientenmanagement verbessert werden.

Hierfür werden zunächst die Zusammenhänge zwischen Lokalisation, Laborparametern, Resektionsart und therapeutischem Erfolg analysiert, bevor im folgenden Schritt die Einflüsse der operativen Strategie auf das Auftreten von Komplikationen und deren Bedeutung für das Überleben der Patienten ausgewertet werden. Da bisher noch unklar ist, ob Art und Ausmaß der Resektion oder eine Gallengangsdrainage das Auftreten bestimmter Komplikationen begünstigen können, sollen die Daten auch in Hinblick darauf genauer ausgewertet und kritisch diskutiert werden.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Patientengut

Das im Beobachtungszeitraum von 01.02.1992 bis 01.02.2012 retrospektiv untersuchte Patientenkollektiv bestand initial aus einer Fallzahl von 427 Patienten, die am Universitätsklinikum Regensburg mit der Eingangsdiagnose Gallenwegskarzinom operativ exploriert oder primär mit einem Portkatheter palliativ versorgt wurden. In einem zunächst durchgeführten Screening wurde die genaue Tumorentität Mittels Auswertung von OP-Berichten, Pathologie- und Bildgebungsbefunden in Zusammenschau mit ERCP-Befunden ermittelt. Ausgeschlossen wurden Gallenblasenkarzinome, zum Teil auch neuroendokriner Differenzierung, Pankreaskarzinome und maligne Tumoren anderen Ursprungs (metastasiertes kolorektales Karzinom, CUP), Zystadenokarzinome sowie diejenigen Patienten, die aufgrund eines makroskopisch, intraoperativ tumorösen Aspekts operiert wurden, wobei in der endgültigen Histologie keine eindeutigen Tumorzellen nachweisbar waren. Das daraus resultierende Kollektiv besteht somit aus 329 Patienten.



## **2.2. Datenerhebung und Analyse**

Basierend auf einem primären klinikinternen SAP-Screening auf operative Eingriffe aufgrund eines Gallenwegskarzinoms wurde im Anschluss eine Recherche mithilfe des SAP-Systems und der Patientenakten durchgeführt. Im Verlauf wurden zusätzlich die weiterbehandelnden Hausärzte einbezogen und mit der Frage nach Überleben, Rezidivaufreten und weiterer Therapie befragt, sowie mit den Daten des Tumorzentrums Regensburg e.V. abgeglichen und ergänzt. Von 85 angeschriebenen Hausärzten haben 51 Kollegen die Anfrage beantwortet (60%). Bei acht Patienten war kein Hausarzt hinterlegt bzw. ließ sich aufgrund einer Behandlung im Ausland kein weiterbehandelnder Arzt ermitteln. Zur Vervollständigung der Bilirubinwerte wurde die Datenbank des Instituts für klinische Chemie genutzt. Die Daten wurden mit Hilfe einer Excel-Tabelle (Excel 2007, Microsoft Corporation, Redmond, Washington) erhoben und gesammelt. Der letzte Tag der Datenerhebung war der 25.06.2014.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 22 (SPSS 22, IBM Deutschland GmbH, Ehningen). Für die Berechnung der Überlebenszeiten wurden für den Zeitraum von einem Jahr 365 Tage, für den Zeitraum von 3 Jahren 1095 Tage und für den Zeitraum von 5 Jahren 1825 Kalendertage festgelegt. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgesetzt.

Zur Varianzanalyse der Altersverteilung im Vergleich der Kurativ- und Palliativgruppe wurde der ANOVA-Test verwendet. Mittelwerte wurden anhand des Student's T-Test verglichen. Binäre Daten unverbundener Stichproben (Kreuztabellen, z.B. Auftreten von Komplikationen bezogen auf die Resektionsart) wurden mittels Chi-Quadrat- beziehungsweise Fisher-Exakt-Test untersucht. Die Überlebenszeitanalyse zum Vergleich von zwei oder mehr unabhängigen Gruppen wurde mittels Log-Rank-Test vorgenommen, die graphische Darstellung der Überlebenszeiten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven, die Überlebensraten zensierter Daten wurden durch die Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers bestimmt. Die in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren bezogen auf das Gesamt- bzw. rezidivfreie Überleben wurden unter Verwendung der Cox-Regressionsanalyse im multivariaten Modell untersucht. Das jeweilige Ereignisrisiko wurde durch die entsprechenden Hazard-Ratios ausgedrückt.

### **2.3. Erhobene Parameter**

Folgende Parameter wurden für die vorliegende Arbeit erhoben:

Patientenstammdaten, Erstdiagnosedatum, Haupt- und Nebendiagnosen, Symptome, Bismuth-Corlette Stadium, TNM-Klassifikation, Grading, Bildgebung (Lymphknoten, Aszites, Cholestase), Tumormarker (CA 19-9, AFP, CEA), Bilirubin gesamt präoperativ, Gallenwegsdrainage, Eingriffsdatum, Art des Eingriffs, postoperative Diagnose, Histopathologie (Tumorausdehnung und Differenzierung), Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der Leber und Gallenwege, postoperative Therapie, Komplikationen, Rezidivaufreten sowie Lokalisation und Überlebensdaten.

### **2.4. Literaturrecherche**

Zur Recherche der aktuellen Literatur wurden die Datenbanken pubmed.gov, scholar.google.de und EBSCO-publishing durchsucht und genutzt. Die Literaturverwaltung und Organisation sowie das Setzen der Fußnoten erfolgte mit Citavi 5, Swiss Academic Software GmbH, 8820 Wädenswil, Schweiz.

### **2.5. Erfassung der Komplikationen – Clavien-Dindo-Klassifikation chirurgischer Komplikationen**

Die Erfassung der Komplikationen bei und nach der Tumorresektion erfolgte retrospektiv in Zusammenschau von internen und externen Arztbriefen, Befunden, postoperativen Wiedervorstellungen und den digitalisierten Patientenakten für einen Zeitraum von 30 Tagen nach Eingriff entsprechend der Klassifikation nach Clavien-Dindo.

Im Bestreben einer einheitlicheren und objektiveren Erfassung postoperativer Komplikationen ist diese in der Literatur inzwischen der Standard. Ziel der Autoren war es hierbei, einheitliche Standards und Schweregrade zu definieren, die möglichst einfach, reproduzierbar, flexibel und vom Betrachter und dessen kulturellem Hintergrund unabhängig erfasst werden können. Die Einteilung berücksichtigt jede Abweichung vom optimalen Verlauf und richtet sich nicht nach der Komplikation an sich, sondern nach der notwendigen Maßnahme, die zu deren Behebung getroffen werden muss. Hierbei wird in fünf Schweregrade unterschieden, von der konservativen bzw. einfachen medikamentösen Therapie

bis hin zur intensivmedizinischen Behandlung und Tod des Patienten. Wie Tabelle 4 entnommen werden kann, steigt mit zunehmender Therapieeskalation die Höhe der Komplikation an. Bei eindeutig aufeinander beruhenden Komplikationen, die in ihrem Schweregrad zunehmen, wird nur die ranghöchste Komplikation registriert. Als Beobachtungszeitraum wird der gesamte postoperative Krankenhausaufenthalt genutzt oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger ist. Eine bei Entlassung aus dem Krankenhaus weiterbestehende Beeinträchtigung soll mit dem Suffix „-d“ gekennzeichnet werden. Das Klassifikationssystem aus 2004 wurde anhand klinischer Fallbeispiele kritisch diskutiert und konkretisiert. Ergänzt wurde, dass diagnostische Eingriffe, bei denen keinerlei Pathologie als Komplikation gefunden und somit auch nicht therapiert wurde, nicht in die Beobachtung aufgenommen werden. [11]

Grad	Definition
<b>I</b>	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, endoskopischer und radiologischer Intervention. Erlaubte therapeutische Optionen sind: Medikamente wie: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Ebenso fallen hierunter Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden.
<b>II</b>	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen Medikamenten als unter Grad I erlaubt. Ebenso eingeschlossen sind Transfusionen und parenterale Ernährung.
<b>III</b>	Notwendigkeit chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention.
<b>a</b>	in Lokalanästhesie
<b>b</b>	in Allgemeinnarkose
<b>IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern (eingeschlossen sind ZNS-Komplikationen).
<b>a</b>	Versagen eines einzelnen Organsystems (inklusive Dialyse).
<b>b</b>	Multiorganversagen
<b>V</b>	Tod des Patienten
<b>Suffix "d"</b>	Leidet der Patient zum Zeitpunkt der Entlassung an einer Komplikation, so wird dem jeweiligen Grad das Suffix "d" (disability) angefügt. Zur vollständigen Evaluation ist für diese Kategorie die Nachsorge des Patienten erforderlich.

Tabelle 4: Klassifikation chirurgischer Komplikationen, nach Clavien, Barkun et al. 2009

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Das Gesamtkollektiv

Im Zeitraum vom 01.02.1992 bis 01.02.2012 wurden 329 Patienten mit der Diagnose Cholangiokarzinom registriert und bis 25.06.2014 nachbeobachtet. Im Kollektiv befanden sich 138 Frauen (41,9%) und 191 Männer (58,1%). Das Durchschnittsalter bei kurativer bzw. palliativer Erstversorgung lag bei 63,3 Jahren, der Median betrug 65,0 Jahre ( $SD \pm 10,75$ ), das Altersminimum lag bei 25, das Maximum bei 87 Jahren. Der Modalwert lag bei 69 Jahren ( $n=25$ , 7,6%). Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Altersverteilung bei chirurgischer Erstversorgung, Abbildung 5 zeigt die geschlechtsbezogene Altersverteilung.

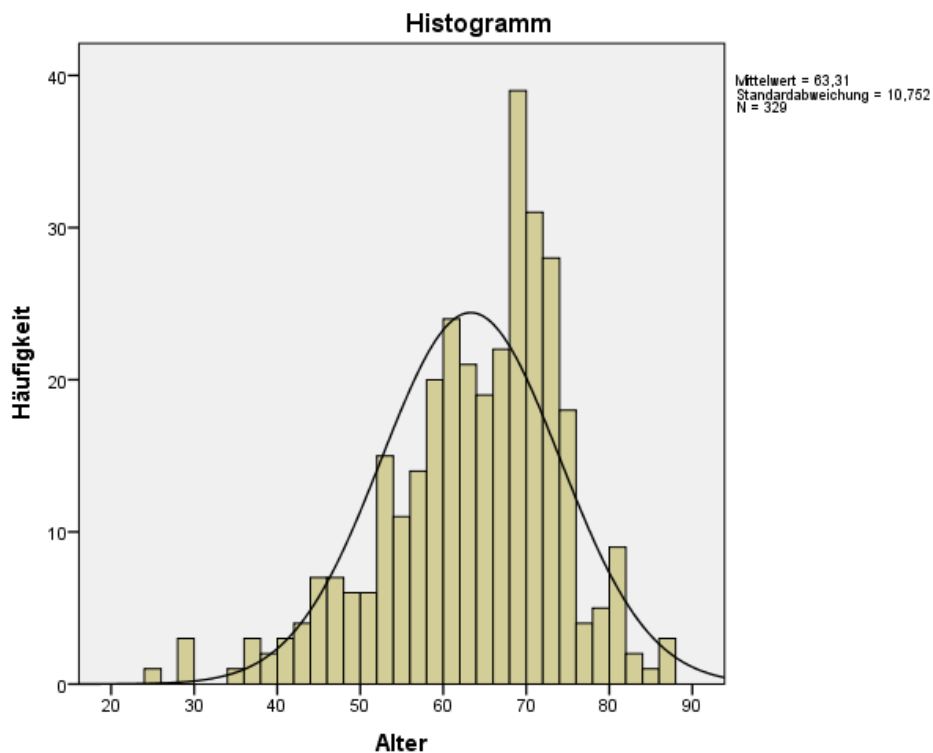


Abbildung 4: Altersverteilung bei chirurgischer Erstversorgung



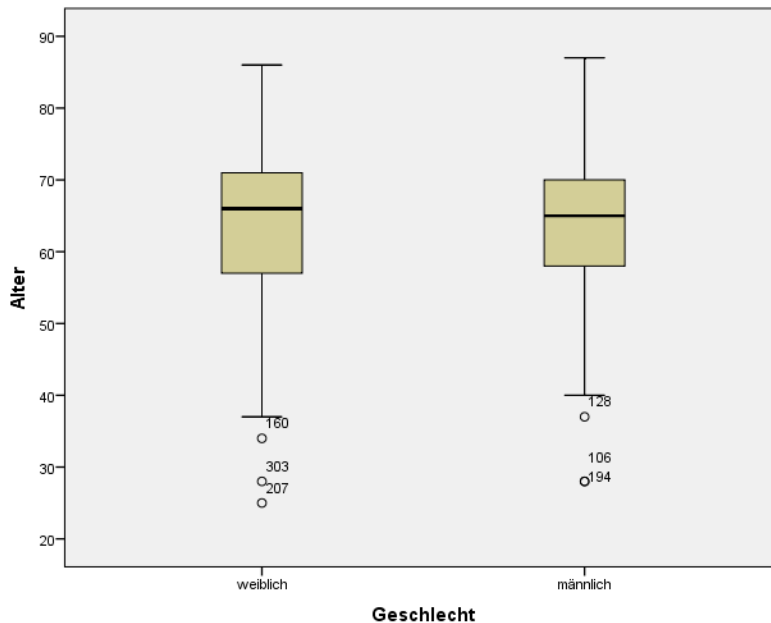


Abbildung 5: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht

Unter den 329 chirurgisch versorgten Patienten wurden 158 (48,0%) perihiläre, 104 (31,6%) intrahepatische und 67 (20,4%) distale Cholangiokarzinome festgestellt.

Eine primär kurative Versorgung erfolgte bei 220 Patienten (66,9%), 109 (33,1) wurden palliativ versorgt.

Ein operativer Eingriff erfolgte in 296 Fällen (90,0%), ein rein konservatives Vorgehen in 33 Fällen (10,0%). Die entsprechenden Altersmittelwerte zeigt Tabelle 5.

Resektion	H	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler Mittelwert
Alter OP	296	63,31	10,650	,619
keine OP	33	63,36	11,805	2,055

Tabelle 5: Vergleich der Altersmittelwerte OP vs. keine OP

Follow-up-Daten stehen bis zum 25.06.2014 zur Verfügung. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 61 (18,5%) Patienten am Leben, 268 (81,5%) bereits verstorben. Das mediane Follow-up lag bei 15,0 Monaten, im Mittel bei 25,8 Monaten (Minimum 0 Monate, Maximum 217 Monate, Standardabweichung 33,4 Monate). Abbildung 6 zeigt als Überblick die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der drei Tumorentitäten bei kurativer Therapie. Aufgrund der Häufigkeit und der

komplexen Therapiestrategie bei gleichzeitig schlechter Prognose wurde für die weitere Untersuchung der Fokus auf die perihilären Cholangiokarzinome gelegt.

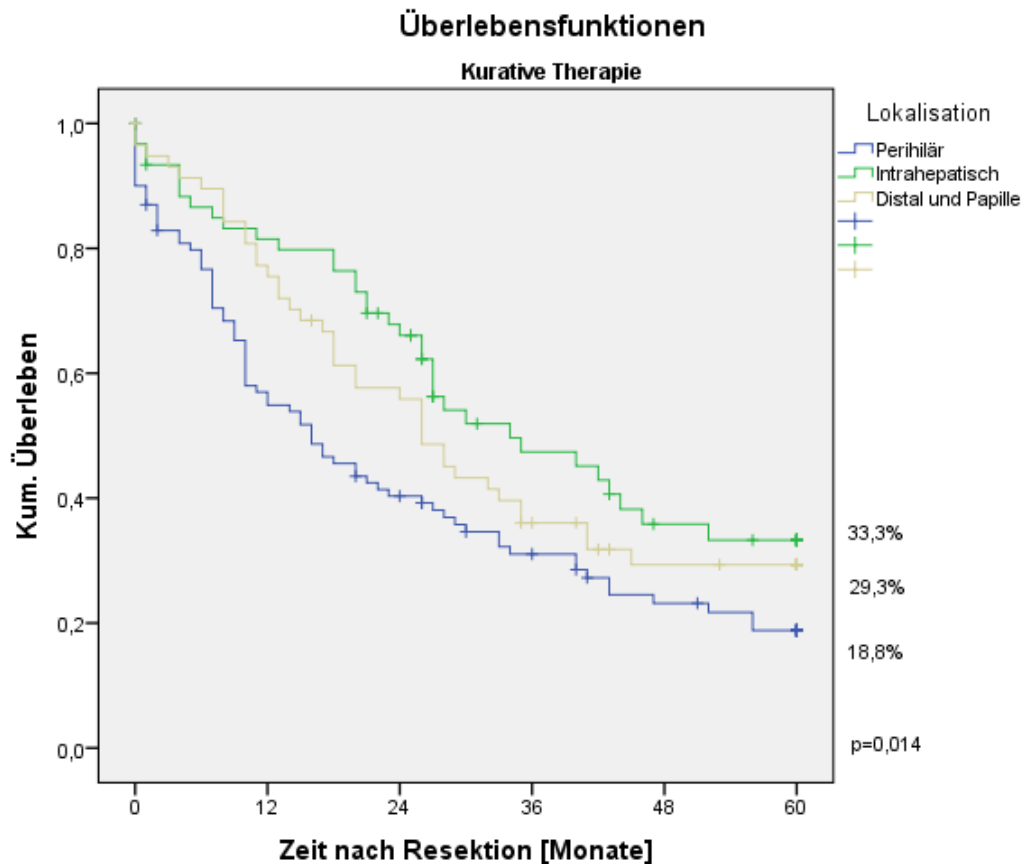


Abbildung 6: Überleben perihilärer, intrahepatischer und distaler Cholangiokarzinome bei kurativer Therapie innerhalb der ersten 5 Jahre nach Resektion

### 3.2. Perihiläre (Klatskin) Karzinome

#### 3.2.1. Patientencharakteristik

Die Gruppe der perihilären Cholangiokarzinome umfasst 158 Patienten und beinhaltet sowohl die klassischen Klatskin-Tumore im Bereich der Hepatikusgabel als auch diejenigen Tumore der Leberpforte, für deren kurative Resektion die Entfernung der Gallengangsbifurkation notwendig war (zentrale Beteiligung). Der Anteil der Frauen lag bei 42,4% (67 Patienten), der der Männer bei 57,6% (91 Patienten). Eine signifikant unterschiedliche Altersverteilung zwischen beiden Gruppen konnte nicht gefunden werden ( $p=0,26$ , Anova-Test). Eine primär kurative Versorgung erfolgte bei 100 (63,3%) Patienten, 58 (36,7%) wurden palliativ versorgt.

Das Durchschnittsalter bei kurativer bzw. palliativer Erstversorgung lag bei 64,0 Jahren, der Median betrug 66,0 Jahre (Standardabweichung  $\pm 10,8$ ), das Altersminimum lag bei 25, das Maximum bei 87 Jahren. Eine signifikante Altersdifferenz zwischen der Kurativ- und der Palliativgruppe konnte nicht gefunden werden ( $p=0,45$ , Anova-Test, Durchschnitt 64,9, Median 66 Jahre bei Palliation vs. 63,5 und 65,5 Jahre bei Kuration).

Wie Abbildung 7 zeigt lagen in der kurativ therapierten Gruppe zwar sowohl der Altersmedian der Frauen (68 Jahre) als auch das durchschnittliche Alter (64 Jahre) zum Zeitpunkt der Operation höher als bei den Männern (Durchschnitt 63 Jahre, Median 65), jedoch war dies statistisch nicht signifikant ( $p=0,64$ , Anova-Test, T-Test).

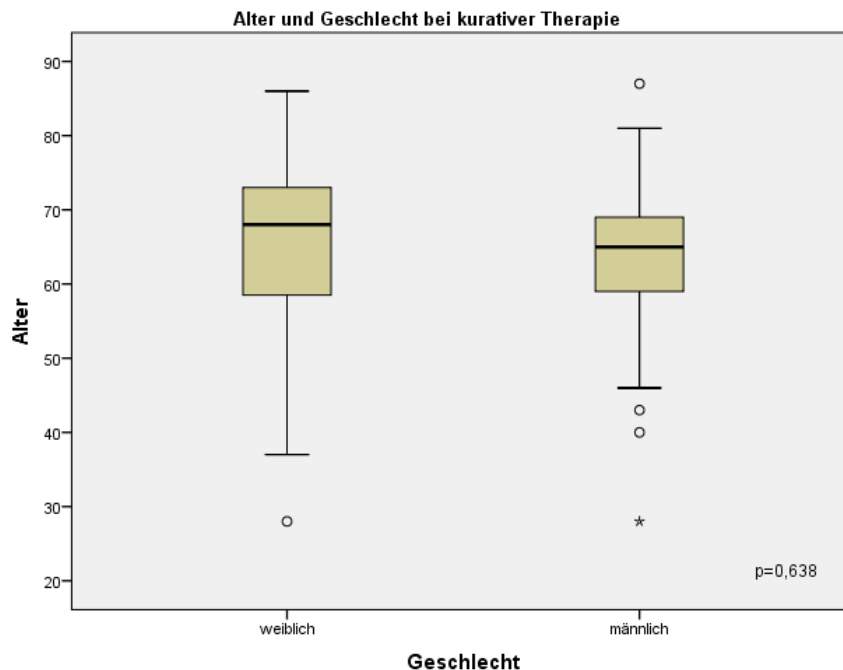


Abbildung 7: Geschlechterbezogene Altersverteilung bei kurativer Therapie

### 3.2.2. Symptomatik

#### *Subgruppen*

Unter den perihilären Cholangiokarzinomen wurden mehrere Subgruppen zusammengefasst, die zur kurativen Therapie alle einer Resektion der Gallengangsbifurkation bedurften. Darunter finden sich 112 (70,9%) klassische Klatskin-Tumoren, 29 (18,4%) zentrale Karzinome, 16 (10,1%) Tumore, die

sowohl perihilär als auch distal lokalisiert waren und 1 gemischt cholangiozellulär-hepatozellulär differenziertes Karzinom.

#### *Bismuth-Corlette-Klassifikation*

Unter den 158 Patienten wurden 15 (9,5%) Karzinome vom Typ I nach Bismuth-Corlette, 12 (7,1%) vom Typ II, 34 (21,5%) vom Typ III und 74 (46,8%) vom Typ IV registriert; bei 3 (1,9%) Patienten war keine Aussage möglich, bei weiteren 20 (12,7%) konnten keine Angaben hierzu gemacht werden.

#### *Bilirubin-Spiegel*

Die Bilirubin-Werte wurden präoperativ in einem Zeitraum von einem bis maximal 16 Tagen bestimmt. Hierbei ergaben sich für die kurativ therapierten Patienten (n=80; 20 fehlend) als Mittelwert 3,22 mg/dl, Median 1,53 mg/dl, Minimum 0,23 mg/dl, Maximum 15,54 mg/dl und Standardabweichung 3,74 mg/dl.

Für die anschließend palliativ therapierten Patienten (n=42; 16 fehlend) ergaben sich folgende Werte: Mittelwert 3,08 mg/dl, 1,41 Median mg/dl, Minimum 0,34 mg/dl, Maximum 12,23 mg/dl und 3,45 mg/dl Standardabweichung.

Die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Therapiegruppen beträgt 0,14 mg/dl (T-Test:  $p=0,84$ ).

#### *Cholestase*

In der präoperativ durchgeführten bildgebenden Diagnostik mittels Abdomensonografie und/oder Computertomografie an 144 Patienten wurde bei 126 (87,5%) eine Stauung bzw. Erweiterung der Gallengänge festgestellt, bei 18 (12,5%) war dies nicht der Fall.

### *Gallengangsdrainage bei Cholestase*

Von den 158 Patienten lagen für 135 (85,4%) Aussagen sowohl über den Parameter Cholestase als auch Intervention vor, von 23 (14,6%) fehlten Werte.

Unter den 135 Patienten zeigten 120 in der Bildgebung eine Cholestase, 104 (86,7%) hiervon erhielten eine endoskopische (Stentimplantation und/oder Papillotomie) oder perkutane (PTCD) Intervention zur Drainage der Gallengänge, bei 16 (13,3%) Patienten erfolgte keine Therapie. In den 15 Fällen ohne Stauungsnachweis wurde bei 8 (53,3%) Patienten zur prophylaktischen Sicherung des Galleabflusses eine Intervention durchgeführt, weitere 7 (46,7%) Patienten erhielten keine Intervention.

### *Lymphknotenvergrößerung*

In der präoperativ durchgeführten bildgebenden Diagnostik mittels Abdomensonografie und/oder Computertomografie an 121 (76,6%; 37 fehlend) Patienten wurde bei 66 (54,5 %) Patienten eine Vergrößerung der drainierenden Lymphknoten über die Norm von 1 cm im Durchmesser festgestellt, 55 (45,5%) Patienten zeigten keine Vergrößerung.

### *Aszites*

Bei 91 (57,6%; 67 fehlend) Patienten konnten Befunde der präoperativ durchgeführten bildgebenden Diagnostik (Abdomensonografie und/oder Computertomografie) auf das Vorliegen von Aszites ausgewertet werden. Hierbei wurde in 14 Fällen (15,4 gültige %) intraabdominelle freie Flüssigkeit beschrieben, in den verbleibenden 77 Fällen (84,6 gültige %) wurde dies verneint.

### *CA 19-9*

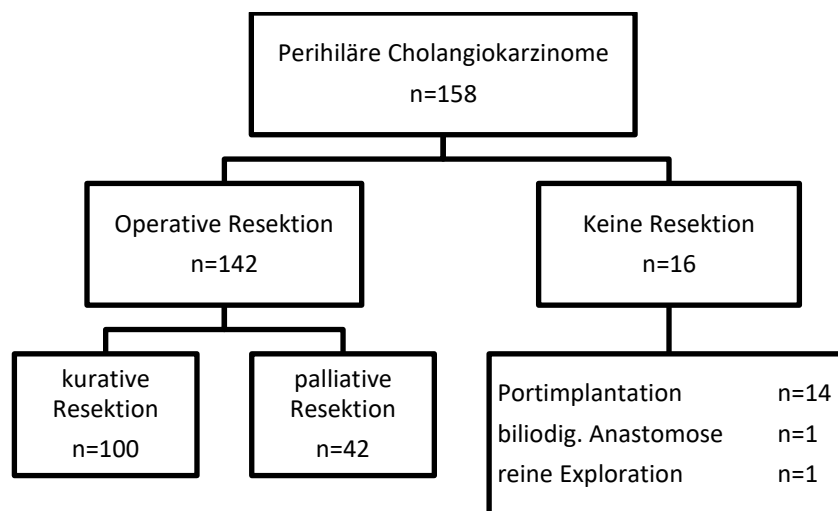
Als Verlaufsparemeter für die Therapie wurde präoperativ der CA 19-9-Wert bei 83 der 158 Patienten (52,5%) bestimmt, für 75 (47,5%) lag kein Ausgangswert

vor. 61 Patienten (73,5 gültige %) zeigten eine Erhöhung des Tumormarkers über die Norm von 37 U/ml, in 22 Fällen war der Wert nicht erhöht (26,5 gültige %).

### 3.2.3. Therapie

Im folgenden Abschnitt werden die Therapiemaßnahmen und postoperativen Untersuchungen genauer erläutert.

Eine Resektion erfolgte bei 142 (89,9%) Patienten, 16 (10,1%) erhielten keine Resektion. Eine kurative Versorgung erfolgte hierbei grundsätzlich bei 100 (63,3%) Patienten, 58 (36,7%) wurden palliativ versorgt.



Folgende kurative Eingriffe wurden vorgenommen:

29 erweiterte Hemihepatektomien rechts, 19 Hemihepatektomien rechts, 26 Hemihepatektomien links, 3 erweiterte Hemihepatektomien links, 10 zentrale Gallengangsresektionen, 8 Resektionen nach Kausch-Whipple, 2 Resektionen mit Transplantation, 1 Mehrsegmentresektion sowie 2 Segmentresektionen. Hierbei wurde in zwei Fällen im Verlauf als Therapieeskalation eine Transplantation durchgeführt. Als Primäreingriff erfolgte aber lediglich eine Segmentresektion bzw. eine erweiterte Hemihepatektomie rechts.

In palliativer Intention wurden 2 erweiterte Rechtsresektionen, 1 Hemihepatektomie links, 19 Explorationen mit Probenentnahme, 1 Segmentresektion, 14 palliative biliodigestive Anastomosen und 5 Gastroenterostomien bzw. Umgehungsanastomosen durchgeführt.

### *Subgruppen bei kurativer Resektion*

Bezogen auf die verschiedenen Subgruppen lag nach pathologischer Auswertung bzw. retrospektiver Zusammenschau der Befunde in 70 Prozent der Fälle ein klassischer Klatskin-Tumor vor. In den übrigen 30% der Fälle waren weitere Strukturen betroffen bzw. traten histologische Besonderheiten auf. Einen Überblick gibt Tabelle 6:

Subgruppe			
	Häufigkeit	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Klatskin	70	70,0	70,0
Zentral	15	15,0	85,0
Zentral/Klatskin u. distal	14	14,0	99,0
gemischt CCC-HCC	1	1,0	100,0
Gesamtsumme	100	100,0	

Tabelle 6: Subgruppen perihilärer Gallengangskarzinome

### *Histopathologische Charakteristik*

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 7 bis Tabelle 16) geben einen Überblick über die histopathologische Charakteristik (R-Status, Ausdehnung, Grading, TNM etc.) der Resektate der kurativ therapierten Patienten.

### *Resektionsstatus*

In 65% der Fälle wurden durch eine Resektion tumorfreie Ränder erreicht.

R-Status			
	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
R0	65	65,0	65,0
R1	35	35,0	100,0
Gesamtsumme	100	100,0	

Tabelle 7: Übersicht R-Status der Resektionsgruppe

R-Status inkl. Transplantationen			
	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
R0	63	63,0	63,0
R1	33	33,0	96,0
LTX mit R0	2**	2,0	98,0
LTX mit R1	2*	2,0	100,0
Gesamtsumme	100	100,0	

\* In einem Fall Eskalation von Segmentresektion R1 zu Transplantation R0

\*\* In einem Fall Eskalation von erw. Hemihepatektomie rechts zu Transplantation R0 bei small-for-size-Syndrom

Tabelle 8: Erweiterte Übersicht R-Status der Resektionsgruppe

### Differenzierung

Für mehr als die Hälfte der Karzinome wurde eine mittelgradige Differenzierung beschrieben, eine gute Differenzierung war die Ausnahme. In einem Fall lag ein Carcinoma in situ im Ductus hepaticus sinister ohne nähere Angabe zum Grading vor.

Grading				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
<b>G1</b>	7	7,0	7,1	7,1
<b>G2</b>	55	55,0	55,6	62,6
<b>G3</b>	37	37,0	37,4	100,0
<b>Summe</b>	99	99,0	100,0	
<b>Fehlend</b>	1	1,0		
<b>Gesamtsumme</b>	100	100,0		

Tabelle 9: Übersicht Grading bei kurativer Therapie

### Histopathologische Tumorausdehnung

In weniger als 10% der Fälle wurde die Tumorausbreitung in der histopathologischen Aufarbeitung als auf den Gallengang beschränkt beschrieben. In rund 75% der Fälle infiltrierte der Tumor bereits die Leber, Gallenblase, Pankreas oder unilateral Gefäße. In einem Fall zeigte sich ein Carcinoma in situ in Kombination mit einem die Leber infiltrierenden Gallenblasenkarzinom, das in Zusammenschau der Befunde als T4 gewertet



wurde, weiterhin fehlte zu einem Resektat die entsprechende T-Klassifikation. Einen Überblick gibt Tabelle 10.

T-Stadium				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
T1	9	9,0	9,1	9,1
T2	33	33,0	33,3	42,4
T3	41	41,0	41,4	83,8
T4	16	16,0	16,2	100,0
Summe	99	99,0	100,0	
Fehlend	1	1,0		
Gesamtsumme	100	100,0		

Tabelle 10: Übersicht T-Stadien bei kurativer Therapie

### *Lymphknoteninfiltration*

Bei 41/100 Patienten zeigten sich tumorfreie Lymphknoten, d.h. in der Mehrzahl der Fälle wurde eine lymphogene Metastasierung nachgewiesen.

Nodalstatus				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
pN0	41	41,0	46,1	46,1
pN1	48	48,0	53,9	100,0
Summe	89	89,0	100,0	
Fehlend	11	11,0		
Gesamtsumme	100	100,0		

Tabelle 11: Übersicht N-Status bei kurativer Therapie

Zwischen den postoperativ erhobenen, histopathologischen Untersuchungsergebnissen der entfernten Lymphknoten besteht hinsichtlich ihrer präoperativen bildmorphologischen Präsentation (Lymphknotenvergrößerung >1cm) kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,80$ , Person-Chi-Quadrat).

Histologischer Nodalstatus und präoperative Diagnostik bei kurativer Therapie

Anzahl		LK-Vergrößerung präoperativ		Gesamtsumme
		Nein	Ja	
Nodalstatus	pN-	14	15	29
	pN1	19	18	37
Gesamtsumme		33	33	66

Tabelle 12: Vergleich des histologischen N-Status mit präoperativer Lymphknotenvergrößerung

*Metastasen*

In der Mehrzahl der Fälle wurden zwar keine expliziten Angaben zu Metastasen gemacht, eine Filialisierung konnte aber dennoch in 6 von 100 Fällen nachgewiesen werden. Hierunter fanden sich bei drei Patienten solitäre Leber-, in zwei Fällen peritoneale und in einem weiteren Fall eine Colonmetastase.

Metastasen				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
M0	41	41,0	87,2	87,2
M1	6	6,0	12,8	100,0
Summe	47	47,0	100,0	
Fehlend	53	53,0		
Gesamtsumme	100	100,0		

Tabelle 13: Übersicht Metastasierung bei kurativer Therapie

*Lymphgefäße*

In 38 von 100 Fällen wurde eine Infiltration in die Lymphgefäße nachgewiesen. Ein weiteres Drittel war diesbezüglich unauffällig. Für 30 Resektate lag keine Aussage hierüber vor.

L-Stadium				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
L0	32	32,0	45,7	45,7
L1	38	38,0	54,3	100,0
Summe	70	70,0	100,0	
Fehlend	30	30,0		
Gesamtsumme	100	100,0		

Tabelle 14: Übersicht L-Stadium bei kurativer Therapie

### *Veneninfiltration*

Angaben zum V-Status lagen lediglich in zwei Drittel der Fälle vor. Dabei wurde bei 26 Patienten eine mikroskopische und bei einem Weiteren eine makroskopische Invasion in Venen nachgewiesen.

V-Stadium				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
V0	41	41,0	60,3	60,3
V1	26	26,0	38,2	98,5
V2	1	1,0	1,5	100,0
Summe	68	68,0	100,0	
Fehlend	32	32,0		
Gesamtsumme	100	100,0		

Tabelle 15: Übersicht V-Status bei kurativer Therapie

### *Perineurale Infiltration*

Perineuralscheideninfiltration				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Pn0	1	1,0	2,2	2,2
Pn1	44	44,0	97,8	100,0
Summe	45	45,0	100,0	
Fehlend	55	55,0		
Gesamtsumme	100	100,0		

Tabelle 16: Übersicht Perineuralscheideninfiltration bei kurativer Therapie

### *Bismuth-Corlette-Klassifikation*

In der Mehrzahl der Fälle fand sich eine fortgeschrittene Tumorausbreitung bis in die sekundären Zusammenflüsse der Gallenwege (Bismuth-Corlette Stadium IV). Für 12 Tumoren konnte das Bismuth-Corlette Stadium auch in retrospektiver Zusammenschau der Befunde nicht abschließend ermittelt werden (vergleiche Tabelle 17).

Bismuth-Corlette-Klassifikation

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Bismuth I	8	8,0	9,1	9,1
Bismuth II	9	9,0	10,2	19,3
Bismuth III	28	28,0	31,8	51,1
Bismuth IV	43	43,0	48,9	100,0
Summe	88	88,0	100,0	
Fehlend	12	12,0		
Gesamtsumme	100	100,0		

Tabelle 17: Übersicht Bismuth-Corlette-Stadium bei kurativer Therapie

### *Maximale Tumorausdehnung*

Die maximale Tumorausdehnung bei den kurativ operierten Patienten wurde aus den makropathologischen Untersuchungsbefunden der Resektate ermittelt; entsprechende Daten lagen in 78 Fällen vor (78,0%; 22 fehlend). Die statistische Auswertung ergab folgende Werte: Mittelwert 4,2 cm, Median 3,0 cm, Minimum 0,7 cm, Maximum 16,0 cm, Standardabweichung des Mittelwerts 2,8 cm.

Zum Vergleich wurde die Tumorausdehnung bei den palliativ therapierten Patienten anhand bildmorphologischer Befunde ermittelt, in 34 Fällen lagen die benötigten Messwerte vor (58,6%), bei 24 Patienten war dies nicht der Fall (41,4%). Im Vergleich stellt sich der Tumor im Mittel um wenige Millimeter größer dar: Mittelwert 4,4 cm, Median 3,6 cm, Minimum 1,0 cm, Maximum 10,0 cm, Standardabweichung 2,5 cm. Einen Überblick gibt Abbildung 8.

Die Mittelwertdifferenz beider Therapiegruppen liegt bei 0,29 cm ( $p=0,61$ ; T-Test).

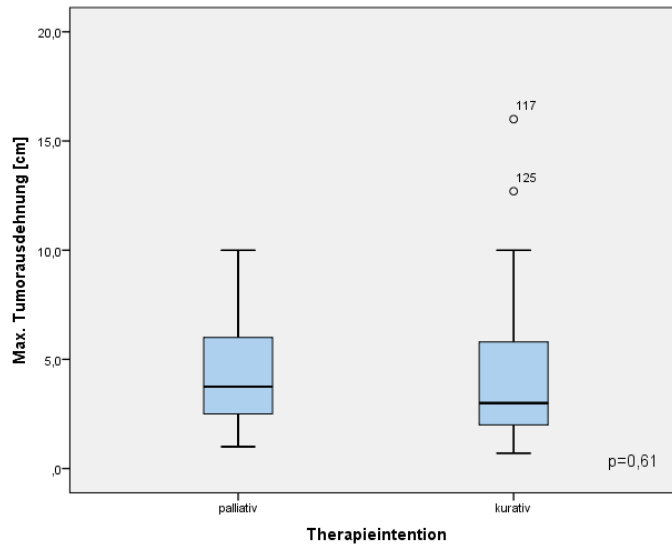
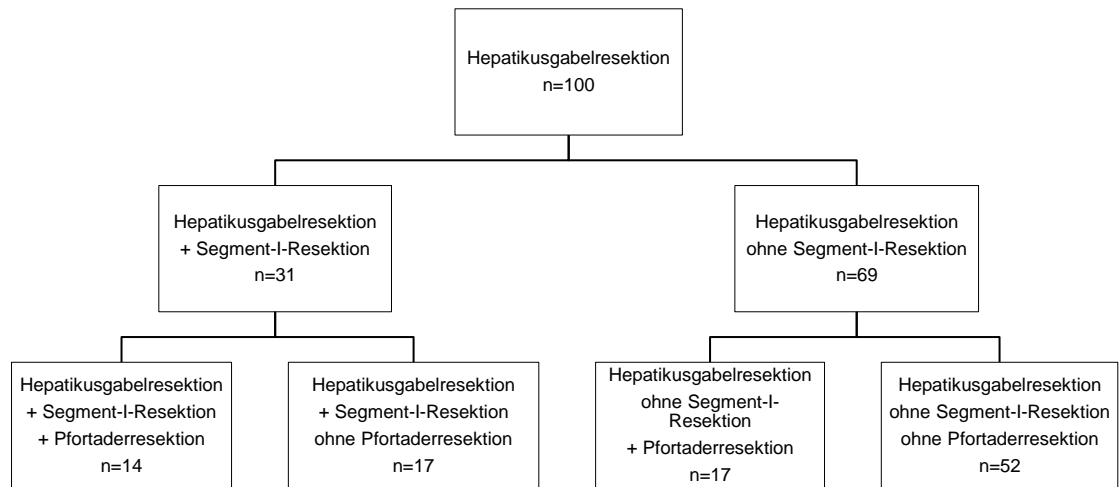


Abbildung 8: Vergleich der maximalen Tumorausdehnung kurativ und palliativ therapierter Patienten

#### *Resektion von Hepatikusgabel, Segment I und Pfortader*

Gemäß den Einschlusskriterien wurde bei allen Patienten eine (Teil-) Resektion der Hepatikusgabel durchgeführt (vgl. Tabelle 18). In 78 Fällen erfolgte eine vollständige Resektion, bei den übrigen 22 Patienten mussten zumindest Teile der großen Gallenwege reseziert werden. Bei 31 Patienten erfolgte zusätzlich die Resektion von Segment I (vgl. Tabelle 19). Hierunter wurde bei 14 Patienten auch eine Resektion der Pfortader durchgeführt, bei den übrigen 17 Patienten erfolgte nur die Resektion von Gallenwegen und Segment I. In Tabelle 20 wird die Häufigkeit einer Pfortaderresektion bei kurativer Therapie dargestellt.



Hepatikusbabelresektion				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gesamte Bifurkation	78	78,0	78,0	78,0
D. hep. Dexter	10	10,0	10,0	88,0
D. hep. Sinister	4	4,0	4,0	92,0
D. hep. Communis	8	8,0	8,0	100,0
Gesamtsumme	100	100,0	100,0	

Tabelle 18: Übersicht Ausmaß der Gallenwegsresektion bei kur. Therapie

Hepatikusbabel und Segment I				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Nein	69	69,0	69,0	69,0
Ja	28	28,0	28,0	97,0
Bei GG-Teilresektion	3	3,0	3,0	100,0
Summe	100	100,0	100,0	

Tabelle 19: Übersicht Hepatikusbabelresektion bei kurativer Therapie

Pfortaderresektion				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Nein	69	69,0	69,0	69,0
Ja	31	31,0	31,0	100,0
Summe	100	100,0	100,0	

Tabelle 20: Übersicht zur Pfortaderresektion bei kurativer Therapie

### *Morbidität und Mortalität*

Die Morbidität lag innerhalb der ersten 30 Tage nach OP entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation bei 95,0% (vgl. Tabelle 21). Es wurden insgesamt 364 Abweichungen vom Normverlauf von der einfachen Medikamentengabe bis hin zum Versterben des Patienten registriert.

Als Maximalwert wurden 11 unabhängige Komplikationen eines Patienten erfasst, 38/100 Patienten hatten 5 oder mehr Komplikationen. In knapp zwei Drittel der Fälle (62,1%, 226/364) handelte es sich um leichte Komplikationen vom Grad I oder II. 28,3% (103/364) der Komplikationen erforderten ein invasives Vorgehen zumindest unter Lokalanästhesie (Grad III), weitere 6,9% der Komplikationen mussten intensivmedizinisch betreut werden (Grad IV). Ein detaillierter Überblick über die aufgetretenen Komplikationen und deren Therapie findet sich in Anhang A.

Grad V ist hierbei gleichbedeutend mit der perioperativen Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach der Resektion. Diese lag im untersuchten Patientengut bei 10,0% (10/100). Einen Überblick über Komplikationsgrad und Häufigkeit gibt Tabelle 22).

Die beobachtete Mortalitätsrate stieg im weiteren Verlauf von 90 Tagen postoperativ auf 17% an. Zwei weitere Patienten konnten nicht über den vollen Zeitraum beobachtet werden (Kaplan-Meier-Schätzung: 81% ÜL).

Komplikation nach Clavien-Dindo I-V				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Komplikationsfrei	5	5,0	5,0	5,0
Komplikation	95	95,0	95,0	100,0
Gesamtsumme	100	100,0	100,0	

Tabelle 21: Übersicht Komplikationen nach Resektion

Übersicht Komplikationshäufigkeit				
Komplikationsgrad nach Clavien-Dindo	Summe	Gesamtzahl Patienten	Anteil an der Gesamtzahl %	
Grad I-V	364	100	100	
Grad I	103	100	28,3	Minor-Komplikation 62,1%
Grad II	123	100	33,8	
Grad III <b>Grad IIIa</b>	61	100	16,8	
<b>Grad IIIb</b>	42	100	11,5	Major-Komplikation 35,2%
Grad IV <b>Grad IVa</b>	20	100	5,5	
<b>Grad IVb</b>	5	100	1,4	
Grad V	10	100	2,7	2,7%

Tabelle 22: Komplikationsgrad und Häufigkeit nach Clavien-Dindo

Unter den Grad-I-Komplikationen erfolgte eine Therapie am häufigsten aufgrund einer postoperativ insuffizienten Diurese (n=40), Wundheilungsstörungen oder Verhalten (n=12), sowie einer verlängerten Drainageliegezeit (n=8).

Die häufigsten Ursachen für ein notwendiges Komplikationsmanagement im Grad II stellten ein intraoperativer Keimnachweis (n=18), erhöhte Infektparameter (n=16) und eine postoperative Kreislaufinsuffizienz dar (n=15).

Eine interventionelle Drainagenanlage (Grad IIIa) erfolgte zumeist aufgrund von intraabdominellen Verhalten (n=15), punktionsbedürftigen Pleuraergüssen (n=15) und intraabdominellen Abszessen (n=8).

Operative Revisionen (Grad IIIb) wurden meist zur Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen bzw. Leckagen (n=12), Fasziendehiszenzen (n=6) und zur Korrektur eines Platzbauchs nötig (n=5).

Häufigste Ursachen für intensivmedizinische Unterstützungsmaßnahmen eines Organsystems (Grad IVa) waren hämodynamische Instabilität (n=5), respiratorische Insuffizienz (n=3) und Nierenversagen (n=3). An Grad-IVb-Komplikationen waren zudem auch Gerinnungsversagen und Blutungen beteiligt.

Todesursächlich waren hauptsächlich kombinierte Leber-Nierenversagen mit Blutung (n=3), septisches Multiorganversagen (n=3) oder ein hämorrhagischer Schock (n=2).



Im Vergleich von jungen (<66 Jahre, entspricht medianem Alter) und älteren Patienten (≥66 Jahre) ergab sich weder in der mittleren Anzahl an Komplikationen je Patient ( $p=0,80$ ) noch im generellen Auftreten ( $p=0,17$ ) ein signifikanter Unterschied. Dies gilt auch für operative ( $p=0,40$  für die Anzahl je Patient und  $p=0,67$  für das Auftreten) und letale Komplikationen (jeweils  $p=1,00$ ).

### *Morbidität und Operationstechnik*

Für die Anzahl an Patienten, die von einer postoperativen Komplikation (entsprechend Clavien-Dindo I-V) beim perihilären Cholangiokarzinom betroffen sind, zeigt sich im Vergleich von rechtsseitigen (97,9%) und linksseitigen (96,6%) Leberresektionen kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,72$  Chi-Quadrat-Test; 0,61 Fisher-Exakt Test).

Die detaillierte Betrachtung höhergradiger Komplikationen, die zumindest operationsbedürftig waren (Grad IIIb und höher), zeigte im untersuchten Kollektiv, dass vermehrt Patienten mit rechtsseitigen Leberresektionen betroffen sind. Insbesondere gilt dies für erweiterte Hemihepatektomien. Eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Eine detaillierte Übersicht über die Anzahl der betroffenen Patienten und den Grad der Komplikation geben die nachfolgende Abbildung 9 und Tabelle 23.

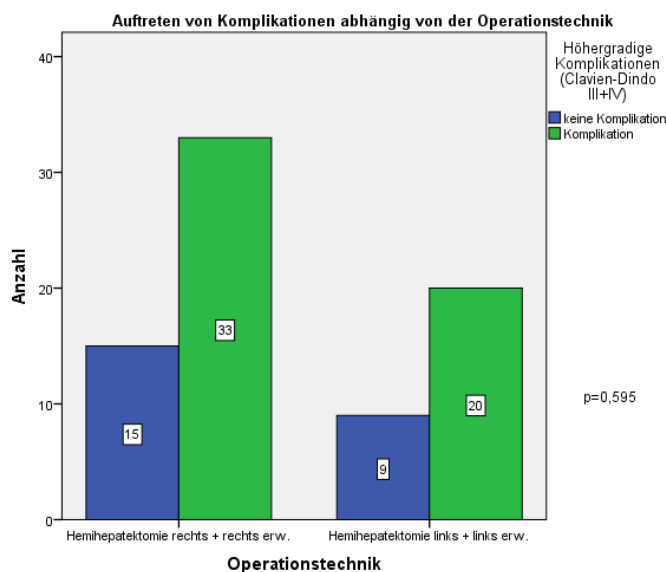


Abbildung 9: Höhergradige Komplikationen abhängig von der Resektionslokalisation.

Die Abbildung zeigt die Anzahl an Patienten mit und ohne höhergradige Komplikation im Vergleich von hepatischen Rechts- ( $n=48$  Pat.) und Linksresektionen ( $n=29$  Pat.).

		Operationstechnik und Komplikationen		Chi-Quadrat Sig.	Fisher exakt Sig.
		Hemihepatektomie rechts (+ erw.) n (%) Patienten	Hemihepatektomie links (+ erw.) n (%) Patienten		
I-V	Ja	47 (97,9)	28 (96,6)	0,715	0,614
	Nein	1 (2,1)	1 (3,4)		
	Gesamt	48	29		
IIIa	Ja	23 (47,9)	15 (51,7)	0,746	0,465
	nein	25 (52,1)	14 (48,3)		
	Gesamt	48	29		
IIIb	Ja	19 (39,6)	9 (31,0)	0,45	0,306
	nein	29 (60,4)	20 (69)		
	Gesamt	48	29		
IVa	Ja	9 (18,7)	4 (13,8)	0,574	0,409
	nein	39 (81,3)	25 (86,2)		
	Gesamt	48	29		
IVb	Ja	5 (10,4)	0 (0,0)	0,072	0,087
	nein	43 (89,6)	29 (100,0)		
	Gesamt	48	29		

Tabelle 23: Absolute und prozentuale Anzahl an Patienten mit und ohne Komplikation, aufgeteilt nach Subgruppen beim Vergleich von hepatischen Rechts- (n=48 Pat.) und Linksresektionen (n=29 Pat.)

### *Morbidität und präoperative Intervention zur Gallenwegsdrainage*

Nach einer drainierenden Intervention traten bei 62 von 73 Patienten (84,9%) geringgradige Komplikationen (Clavien-Dindo Grad I oder II) auf. Ohne Gallenwegsdrainage erlitten 93,3% (entsprechend 14/15) der Patienten eine solche Komplikation. Die Anzahl komplikationsbehafteter Fälle lag damit ohne Intervention höher, unterschied sich aber nicht signifikant ( $p=0,35$  Fisher-Exakt).

Die Anzahl an Patienten, die eine höhergradige postoperative Komplikation (Grad III oder IV nach Clavien-Dindo) erlitten haben, lag nach Gallenwegsdrainage (Stent und/oder Papillotomie oder PTCD) nicht signifikant höher als ohne präoperative Intervention ( $p=0,52$ , Fisher-Exakt). Mit Drainage ergab sich bei 63% der Patienten eine höhergradige Komplikation gegenüber 60% ohne Gallenwegsdrainage (vgl. Abbildung 10).

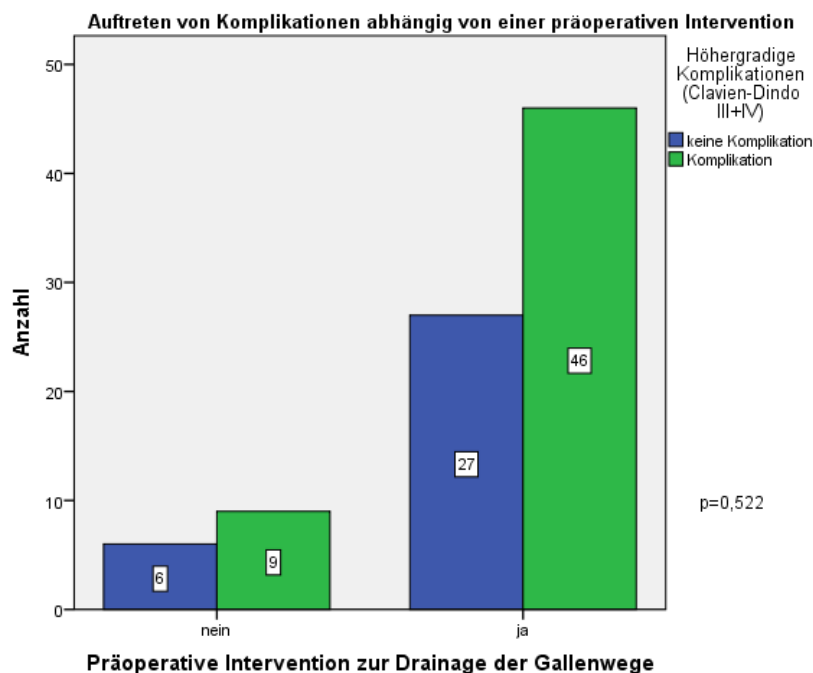


Abbildung 10: Anzahl an Patienten mit und ohne höhergradige Komplikation abhängig von der Durchführung einer präoperativen Gallenwegsdrainage.

Die 30-Tage-Mortalität (Grad V Komplikation) lag mit 9/73 bzw. 12,3% der Patienten bei stattgehabter Intervention im Vergleich zu 0/15 (0%) ohne Drainageeingriff höher, jedoch nicht signifikant ( $p=0,170$  Fisher-Exakt).

Nicht alle Patienten konnten hinsichtlich der Parameter Sicherung des Galleabflusses und Cholestasenachweis ausgewertet werden. Für 17 Patienten fehlten diesbezüglich Parameter. Die Nachfolgende Tabelle 24 gibt einen Überblick hierüber.

#### Präoperative Cholestase und Intervention zur Sicherung des Galleabflusses

Anzahl Patienten		Präop. Gallenwegsdrainage (z.B. Stent, PTCD, Papillotomie)		Gesamtsumme
		Nein	Ja	
Präoperativer Cholestasenachweis	nein	3	3	6
	ja	12	65	77
Gesamtsumme		15	68	83

Tabelle 24: Übersicht Anzahl Patienten mit Intervention zur Sicherung des Galleabflusses

In einigen Fällen erfolgte eine präventive Sicherung des Galleabflusses ohne vorbestehende Cholestase. Für die Drainage der präoperativ tatsächlich cholestatischen Patienten konnte eine signifikant geringere Anzahl an Fällen mit niedriggradiger Komplikation (I oder II) nachgewiesen werden (Komplikation bei Drainage vs. keine Drainage: 87,7% vs. 100%,  $p=0,01$  Pearson-Chi-Quadrat). Unter den Patienten mit präventiver Gallenwegsdrainage (ohne Cholestasenachweis) traten diese jeweils bei 50% der Patienten auf (vgl. Abbildung 11).

Die Anzahl an Patienten, die eine schwere postoperative Komplikation vom Grad III oder IV nach Clavien-Dindo erlitten, war nach einer Drainageintervention mit 64,6% vs. 58,3% komplikationsbehafteter Fälle höher, unterschied sich aber nicht signifikant ( $p=0,74$  Pearson-Chi-Quadrat). Unter den übrigen 6 Patienten, bei denen präoperativ keine Cholestase diagnostiziert wurde, traten höhergradige Komplikationen in genau der Hälfte der Fälle auf (vgl. Abbildung 12). Die 30-Tage-Mortalität lag bei Anwendung einer drainierenden Intervention bei 10,8% vs. 0% ohne Intervention und 33,3%, wenn initial keine Cholestase vorlag ( $p=0,10$  Pearson-Chi-Quadrat).

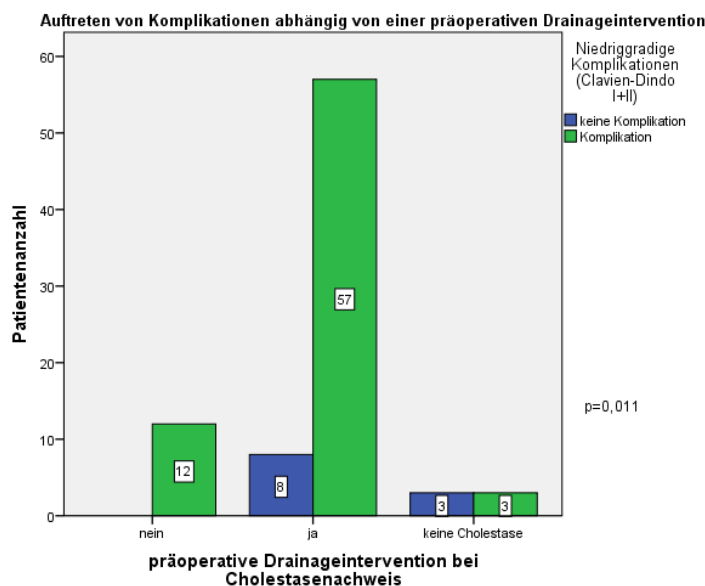


Abbildung 11: Auftreten von Komplikationen abhängig von einer präoperativen Drainageintervention (Clavien-Dindo I+II)

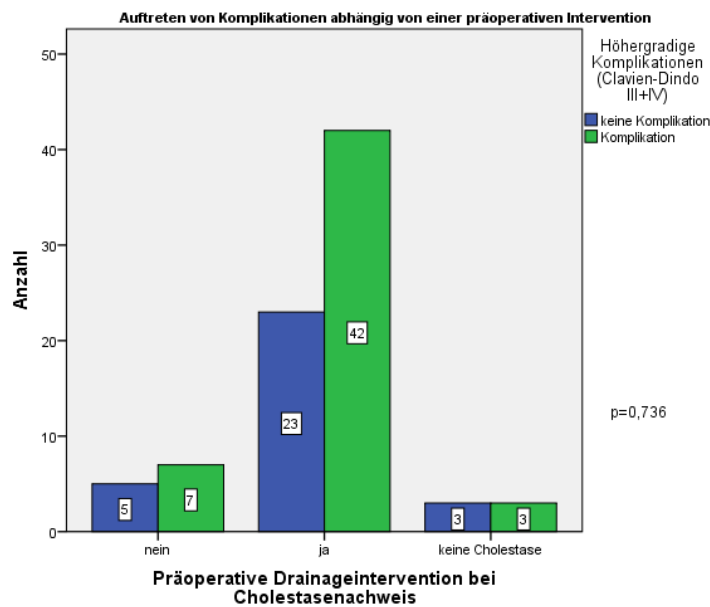


Abbildung 12: Auftreten von Komplikationen abhängig von einer präoperativen Intervention (Clavien-Dindo III+IV)

### Chemotherapie

Chemotherapeutische Konzepte spielten im untersuchten Kollektiv eine untergeordnete Rolle. In drei Einzelfällen wurde eine neoadjuvante Therapie vor der Resektion durchgeführt.

11% der Patienten erhielten innerhalb von 90 Tagen nach der Resektion eine adjuvante Chemotherapie. In der Mehrheit der Fälle (82/100) wurde keine weitere Therapie durchgeführt. Für sieben Patienten konnten keine sicheren Informationen aus den Patientenakten oder von den weiterbehandelnden Ärzten gewonnen werden (vgl. Tabelle 25).

Chemotherapie innerhalb 90d nach Ersteingriff				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
keine Cx	82	82,0	88,2	88,2
Cx erhalten	11	11,0	11,8	100,0
Summe	93	93,0	100,0	
Unbekannt	7	7,0		
Gesamtsumme	100	100,0		

Tabelle 25: Chemotherapie innerhalb von 90 Tagen nach dem Ersteingriff

### Rezidivaufreten innerhalb von 5 Jahren

Die Rezidivrate nach einer kurativen Resektion lag im Zeitraum von 5 Jahren bei 50,0%. Hierunter wurden sowohl Lokalrezidive als auch Fernmetastasen oder eine neu aufgetretene Peritonealkarzinose als Rezidiv gewertet. 42% (42/100) der Patienten konnten nicht über den vollen Zeitraum beobachtet werden (vgl. Tabelle 26).

Am häufigsten traten bei 16/100 der Patienten Lokalrezidive auf, gefolgt von Fernmetastasen bei 10/100 Patienten, sowie einer alleinigen Peritonealkarzinose bei 6/100 der Patienten. Einen Überblick gibt Tabelle 27.

Weiterhin lagen bei zehn Patienten gleichzeitig ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen vor, in vier Fällen ein Lokalrezidiv mit gleichzeitiger Peritonealkarzinose sowie in drei weiteren Fällen Fernmetastasen mit gleichzeitiger Peritonealkarzinose. Ein Patient zeigte eine simultane ubiquitäre Metastasierung.

Rezidivaufreten innerhalb von 5 Jahren bei kurativer Resektion

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozent
Rezidiv	50	50,0	86,2	86,2
Kein Rezidiv	8	8,0	13,8	100,0
Zensiert	42	42,0		
Gesamtsumme	100	100,0	100,0	

Tabelle 26: Rezidivaufreten innerhalb von 5 Jahren nach kurativer Resektion

Rezidivlokalisierung im 5-Jahres-Zeitraum

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Lokalrezidiv	16	16,0	27,6	27,6
Fernmetastasen	10	10,0	17,2	44,8
Peritonealkarzinose	6	6,0	10,3	55,2
Lokalrezidiv + Fernmetastasen	10	10,0	17,2	72,4
Lokalrezidiv + Peritonealkarzinose	4	4,0	6,9	79,3
Fernmetastasen + Peritonealkarzinose	3	3,0	5,2	84,5
Lokal+Fern+Peri-CA	1	1,0	1,7	86,2
Summe	50	50,0	86,2	
kein Rezidiv	8	8,0	13,8	100,0
Zensiert	42	42,0		
Gesamtsumme	100	100,0		

Tabelle 27: Übersicht Rezidivlokalisierung

### 3.2.4. Postoperative Ergebnisse (Überlebensanalysen)

Im Folgenden werden verschiedene Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten untersucht. Hierfür wurden statistische Berechnungen nach der Kaplan-Meier-Methode verwendet. Für Patienten, die nicht über die gesamte Beobachtungszeit verfolgt werden konnten oder zum Ende der Datenerfassung noch am Leben waren, werden die Daten in den graphischen Darstellungen und statistischen Berechnungen zensiert dargestellt. Einen detaillierten Überblick über die statistischen Auswertungen gibt Anhang B.

#### *Gesamtüberleben im Vergleich von kurativer und palliativer Therapie*

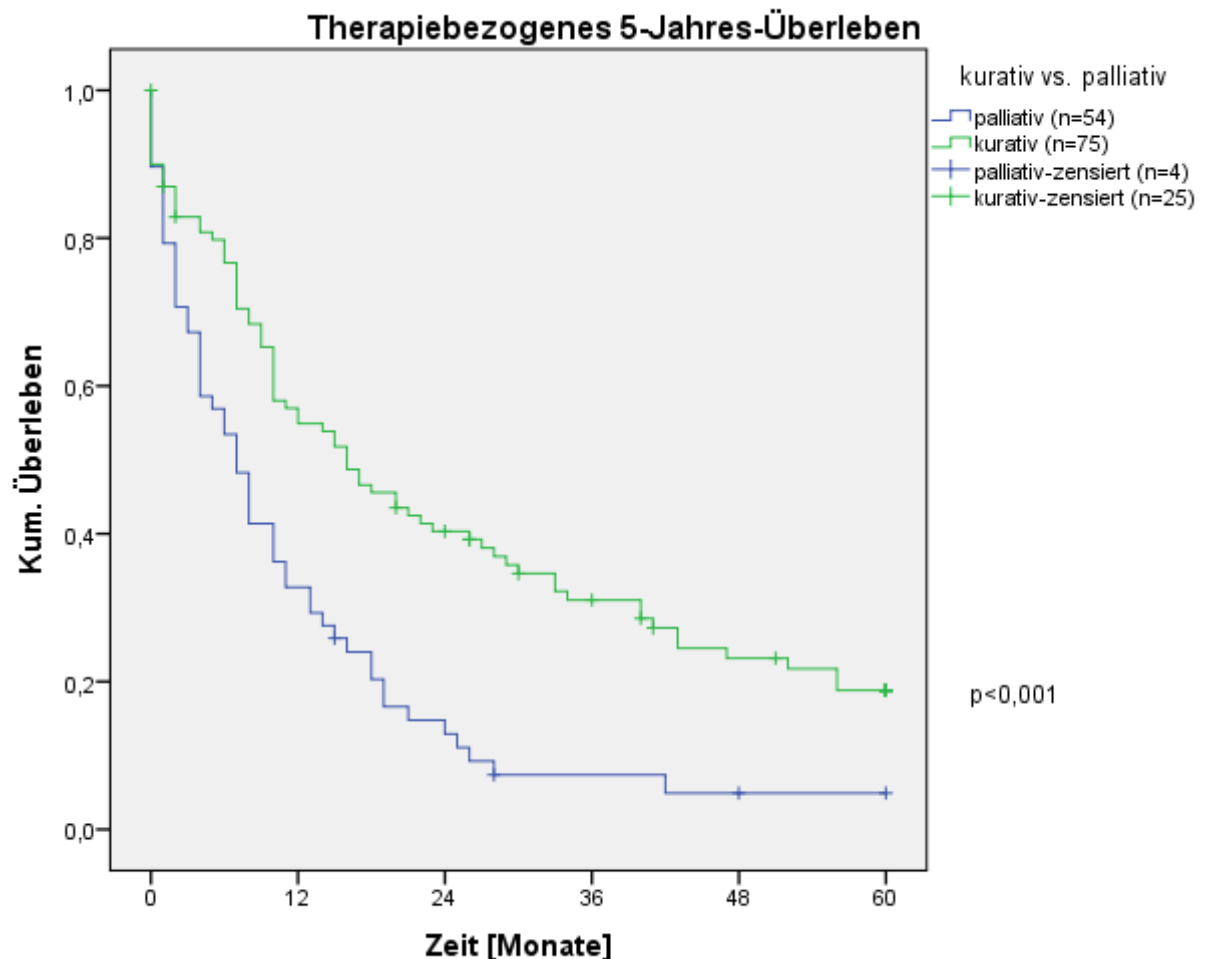


Abbildung 13: Therapiebezogenes 5-Jahres-Überleben und number at risk

Abbildung 13 zeigt das Überleben der 158 Patienten mit PCC im 5-Jahres- bzw. 60-Monate-Zeitraum nach der Kaplan-Meier Methode abhängig von der Therapieintention. Ein langfristiges Überleben ( $> 5$  Jahre bzw. 60 Monate) war unter beiden Therapiestrategien möglich, bei palliativer Therapie aber nur in einem Fall. Das mediane Überleben lag mit 16 Monaten (95%-KI: 9,35-22,65; Mittelwert 24,81 Monate) bei kurativer Intention signifikant ( $p < 0,001$ ; Log-Rank-Test) höher als bei palliativer Therapie mit 7 Monaten (95%-KI: 4,51-9,49; Mittelwert 11,72 Monate).

3/58 (5,2%) der palliativ therapierten Patienten lebten länger als 3 Jahre bzw. 36 Monate. Davon überlebte 1 Patient auch den 5-Jahres-Zeitraum mit einem maximalen Wert von 78 Monaten.

Im Weiteren werden nun standardisiert die 5-Jahres-Überlebensraten betrachtet.

#### *Gesamtüberleben im Vergleich von kurativer und palliativer Therapie*

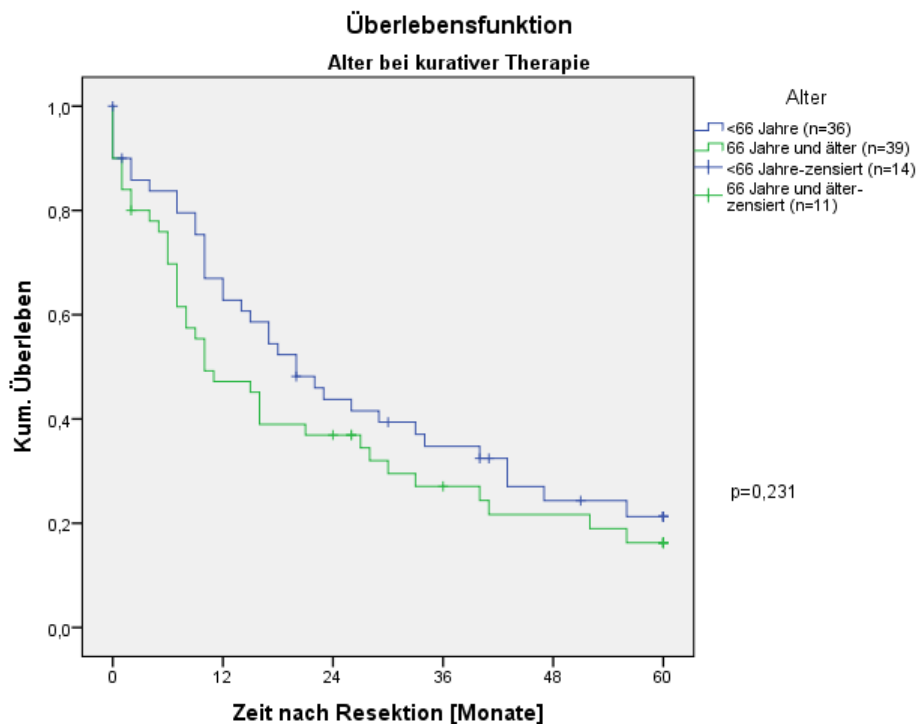


Abbildung 14: 5-J-ÜL abhängig vom Alter bei kurativer Therapie



Zur Analyse des Einflusses des Alters (Abbildung 14) bei Resektion wurde der Median von 66 Jahren gewählt. Hierbei zeigte sich ein höheres medianes Überleben für jüngere Patienten (20 vs. 10 Monate) sowie eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate von 21,3% gegenüber 16,2% für die älteren Patienten ( $p=0,23$ ).

#### *Geschlechtseinfluss bei kurativer Resektion*

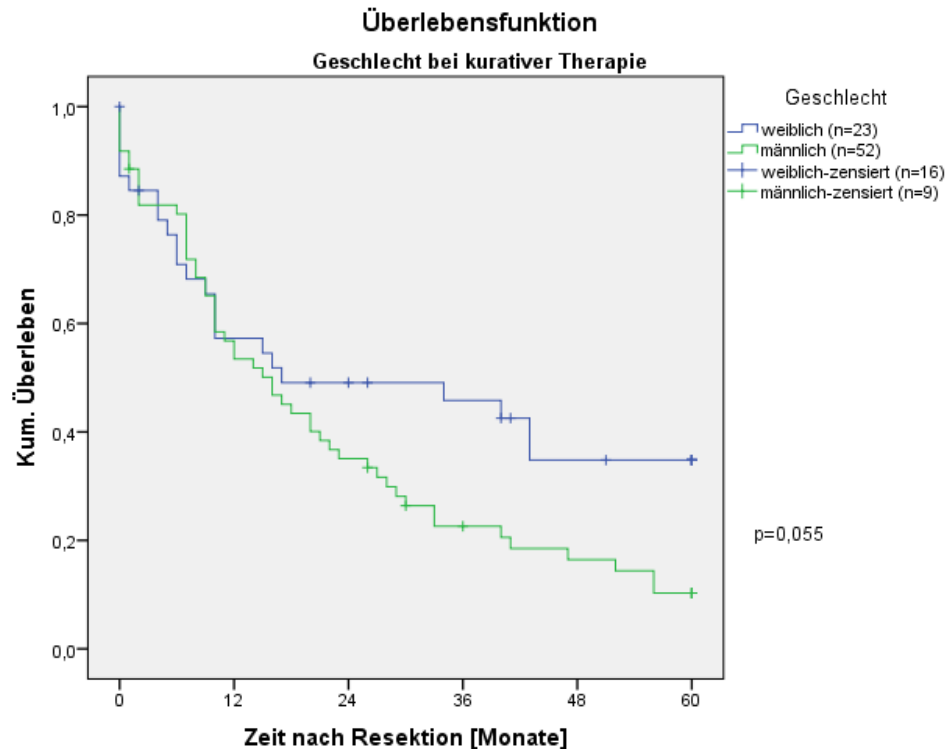


Abbildung 15: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Geschlecht

In den ersten zwölf Monaten nach kurativer Resektion zeigen beide Geschlechter einen parallelen Verlauf der Überlebenskurven (Abbildung 15). Im Verlauf ergeben sich für Frauen deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensraten als für Männer (34,8% vs. 10,3%). Das geforderte Signifikanzniveau wurde knapp nicht erreicht ( $p=0,055$ ). Das mediane Überleben lag bei 17 Monaten (Männer) gegenüber 16 Monaten (Frauen). In 25% der Fälle lagen zensierte Daten vor.

## Überleben im Vergleich von R0- und R1-Status

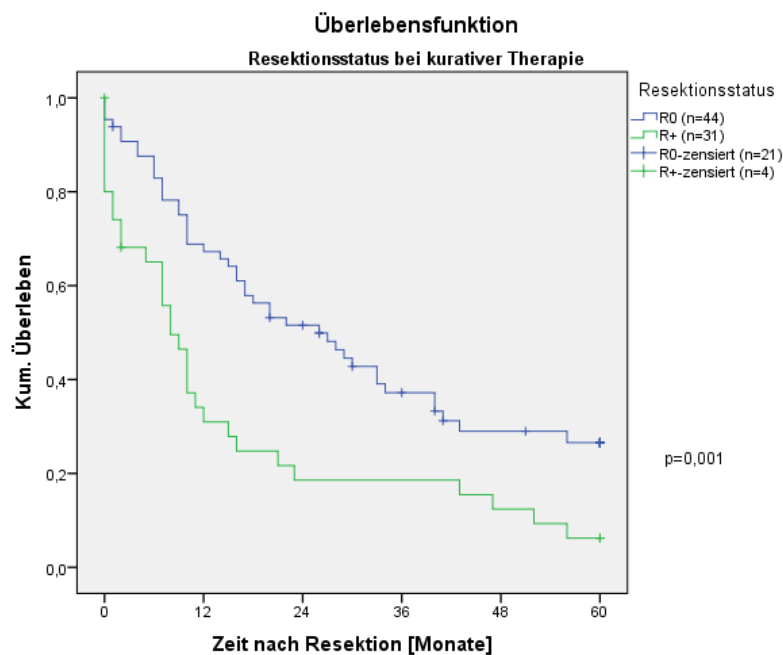


Abbildung 16: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Resektionsstatus

Tumorfremie Resektatränder konnten bei 65/100 Patienten erreicht werden, in den übrigen 35 Fällen lag ein R1-Status vor. 75% der Daten lagen zensiert vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag mit 26,6% gegenüber 6,2% analog zum medianen Überleben von 26 vs. 8 Monaten für den R0-Status signifikant höher ( $p=0,001$ ). Die entsprechenden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zeigt Abbildung 16.

## Überleben abhängig vom Grading

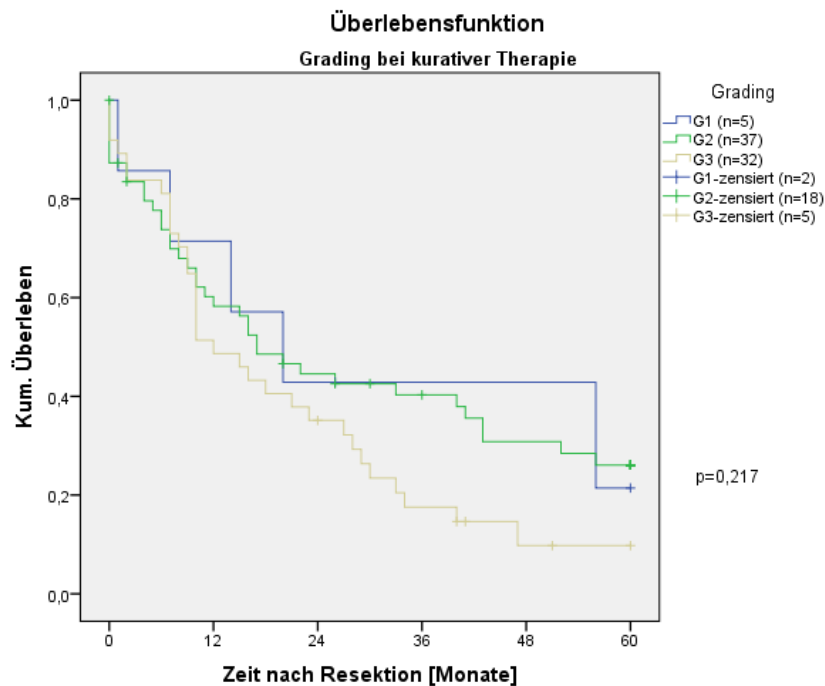


Abbildung 17: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Grading

In Bezug auf das Grading lassen sich zwischen gut und mittelgradig differenzierten Karzinomen nur geringe Unterschiede in den 5-Jahres-Überlebensraten feststellen, wobei G2-Karzinome mit 26,1% ein etwas besseres Überleben als G1-Karzinome mit 21,4% zeigten (Abbildung 17). Patienten mit schlecht differenzierten Karzinomen hingegen hatten mit 9,8% eine deutlich schlechtere Überlebensrate über fünf Jahre. Das mediane Überleben betrug 20 vs. 17 vs. 12 Monate für G1-, G2- bzw. G3-Tumore. Zusammengefasst konnte jedoch über alle Grade keine statistische Signifikanz gefunden werden ( $p=0,22$ ). Bei 25,3% der Fälle lagen lediglich zensierte Daten vor.

Fasst man die gut und mittelgradig differenzierten Tumore zusammen, so ergibt sich ein klarer Trend zu einem besseren 5-Jahres-Überleben bei höherer Differenzierung (25,6% G1/2 versus 9,8% G3) mit  $p=0,081$ .

## Überleben abhängig vom T-Stadium

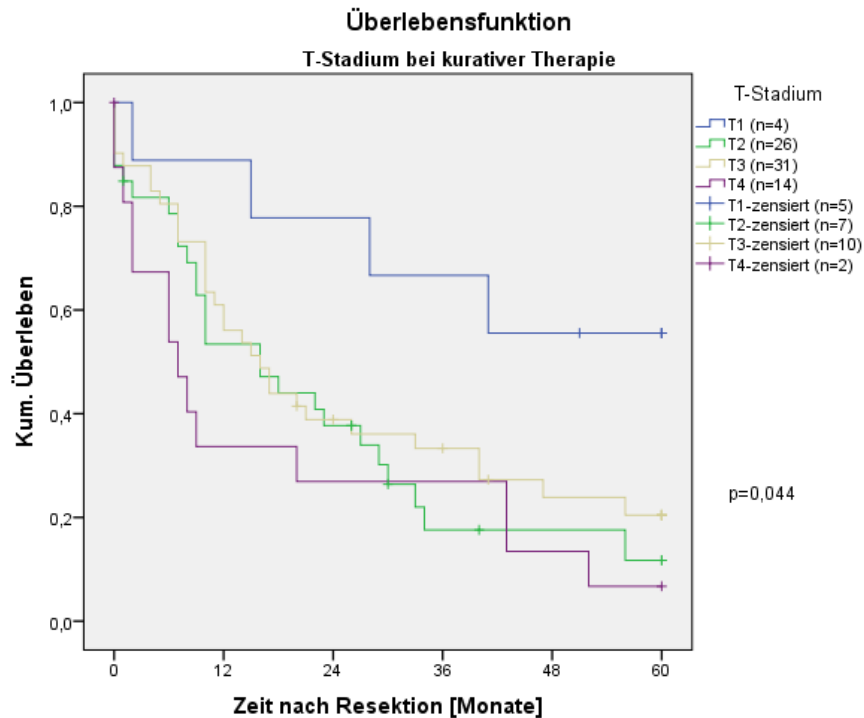


Abbildung 18: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom T-Stadium

Betrachtet man das Überleben abhängig vom T-Stadium (Abbildung 18), so zeigt sich ein signifikant besseres Überleben für das T1-Stadium verglichen mit dem T2- ( $p=0,018$ ) und T4- Stadium ( $p=0,012$ ), sowie über alle Schichten ( $p=0,044$ ). Die Differenz zwischen T1- und T3-Stadium war knapp nicht signifikant ( $p=0,054$ ). Das mediane Überleben lag bei 16 Monaten für T2 und T3, sowie 7 Monaten für T4. Der Mittelwert für das T1-Stadium lag hingegen bei 42,9 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensraten divergierten mit 55,6% für T1 und 11,7% (T2), 20,4% (T3) und 6,7% für T4-Stadien. Entsprechende Daten lagen für 99 Patienten vor, 24,2% der Daten waren zensiert.

## Überleben abhängig vom Nodalstatus

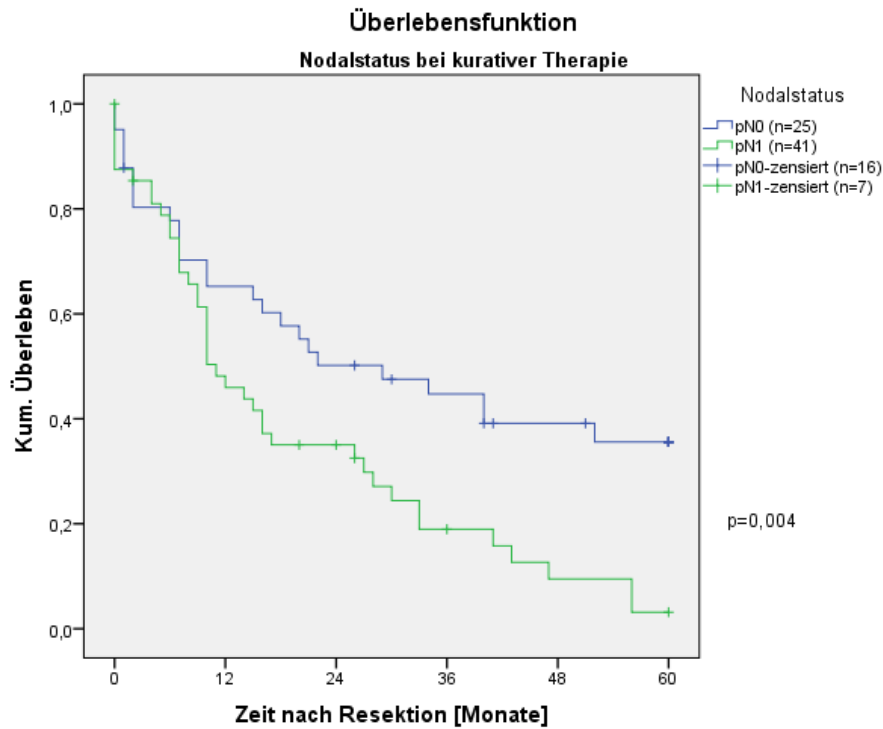


Abbildung 19: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Nodalstatus

Der N-Status konnte für 89/100 Patienten erhoben werden. Hierunter ergibt sich für die 41 Patienten mit tumorfreien Lymphknoten mit 35,6% ein statistisch signifikant besseres 5-Jahres-Überleben im Vergleich zu den 45 Fällen bei N1-Status mit 3,2% ( $p=0,004$ ). Dieser Zusammenhang zeigte sich besonders nach dem ersten Jahr nach Resektion (Abbildung 19). Das mediane Überleben lag mit 29 gegenüber 11 Monaten ebenso bei tumorfreien Lymphknoten deutlich höher. 25,8% der Fälle waren zensiert.

# Überleben abhängig von einer Lymphangioinvasion (L-Status)

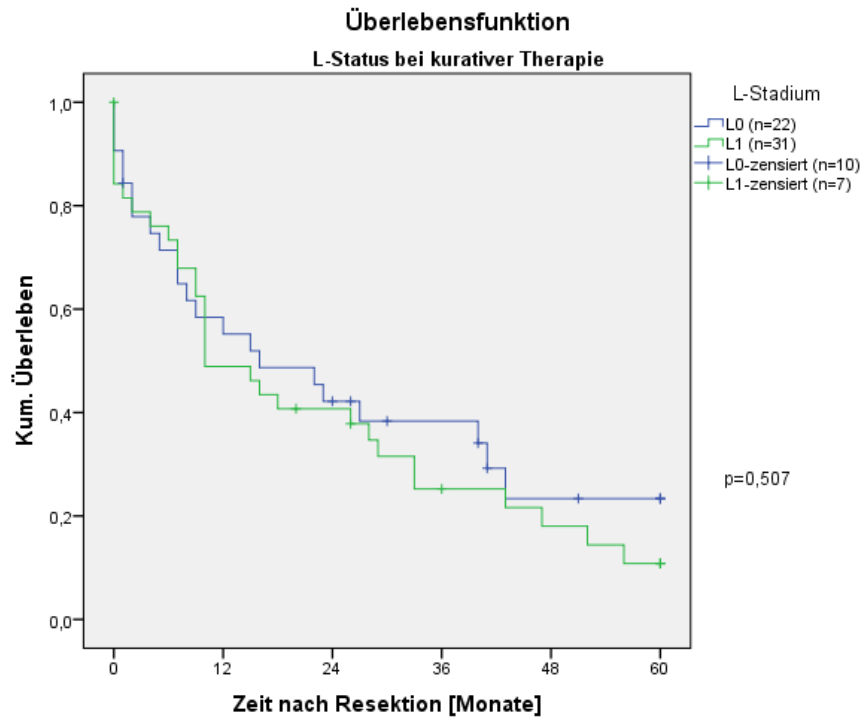


Abbildung 20: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom L-Status

Für 70/100 der Patienten lagen Daten zur Lymphangioinvasion vor. Es zeigte sich ein weitgehend übereinstimmender Verlauf der Überlebenskurven (Abbildung 20) ohne signifikante Unterschiede ( $p=0,507$ ). Das mediane Überleben lag bei 16 vs. 10 Monaten für L0 vs. L1-Status. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 23,4% für tumorfreie Lymphgefäße gegenüber 10,8% bei Infiltration. 24,3% der Daten lagen zensiert vor.

## Überleben abhängig vom V-Status

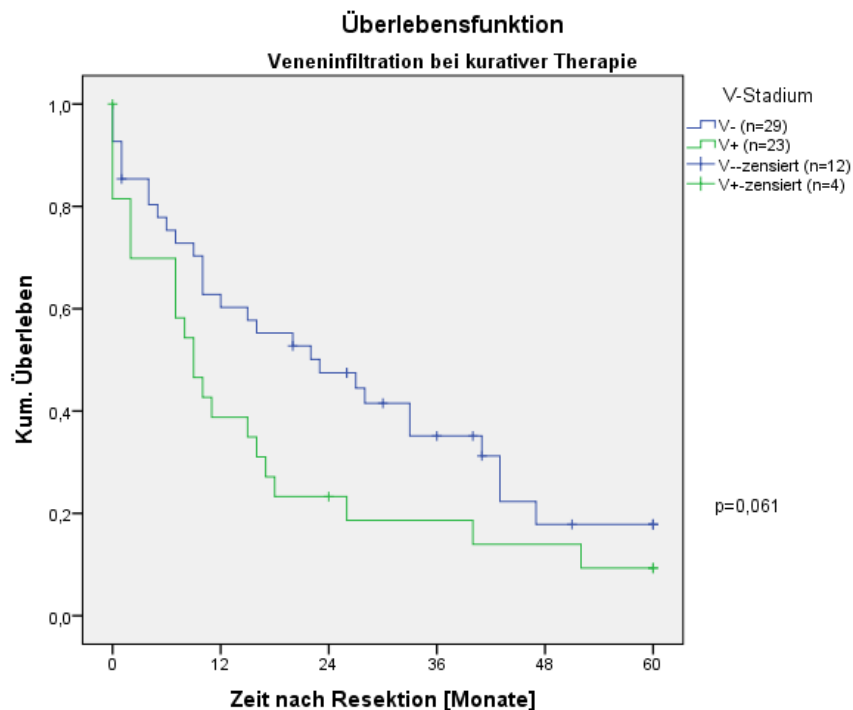


Abbildung 21: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom V-Status

Histopathologische Angaben zum V-Status lagen für 68/100 Patienten vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für tumorfreie Gefäße mit 17,8% vs. 9,3% bei Tumoreinbruch höher, jedoch nicht signifikant ( $p=0,061$ ). Das mediane Überleben lag analog mit 23 vs. 9 Monaten für V0-Status höher. 23,5% der Daten waren zensiert. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 21 dargestellt.

## Überleben abhängig von chirurgisch-technischen Aspekten – Resektion von Gallengängen, Lobus caudatus und Pfortader

Das mediane Überleben bei Resektion der gesamten Hepatikusgabel lag bei 15 Monaten und betrug bei einer Teilresektion 23 Monate (vgl. Abbildung 22). Die 5-Jahres-Überlebensraten lag bei 21,6% bei vollständiger Gabelresektion gegenüber 11,4% bei Teilresektion. Die Differenz war nicht signifikant ( $p=0,980$ ). 23% der Daten sind zensiert dargestellt.

Für eine kombinierte Resektion von Hepatikusgabel und Segment I der Leber zeigte sich gegenüber einer nicht durchgeführten zusätzlichen Lobus-caudatus- oder lediglich Teilresektion der Gallengangsgabel ein geringer Überlebensvorteil (vgl. Abbildung 23). Das mediane Überleben (16 Monate) lag analog zur 5-Jahres-Überlebensrate (19,5%) für die kombinierte Resektion etwas höher als wenn diese nicht durchgeführt wurde (Median 15 Monate, 15,8%). Die Differenz war nicht signifikant ( $p=0,988$ ). Zensiert lagen 25% der Daten vor.

Eine Pfortaderresektion hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (vgl. Abbildung 24). Das mediane Überleben lag sowohl mit Pfortaderresektion als auch ohne bei 16 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate war mit 23,7% versus 16,9% bei Resektion nicht signifikant verschieden ( $p=0,749$ ). Zensiert wurden 25% der Daten dargestellt.

Die Kombination aus Hepatikusgabelresektion und Segment-I-Resektion mit vs. ohne zusätzlicher Pfortaderresektion gegenüber ausschließlicher Gallenwegsresektion zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Überleben ( $p=0,984$ , vgl. Abbildung 25). Die medianen Überlebenszeiten stellten sich bei zunehmendem Resektionsausmaß in der Tendenz gegenläufig dar und lagen bei 9 Monaten (mit PA-Resektion) vs. 15 Monaten (ohne PA-Resektion) sowie 16 Monaten (nur Gallenwege). Analog stieg tendenziell auch die 5-Jahres-Überlebensrate mit abnehmender notwendiger chirurgischer Radikalität von 15,0% auf 16,5% sowie 19,5% an. Auch hier lagen 25% der Daten zensiert vor.

Für die Betrachtung der chirurgisch-technischen Aspekte konnten die Parameter aller 100 resezierten Patienten untersucht werden.

Bezüglich der Resektionslokalisation konnten 77 von 100 Patienten untersucht werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für rechtsseitige Resektionen bei 22,0% gegenüber linksseitigen mit 21,7%. Das mediane Überleben zeigte mit 11 Monaten für Rechtsresektionen im Vergleich zu 34 Monaten für Linksresektionen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,188$ ). Auffällig ist jedoch das stabile Überleben der linksseitig resezierten Patienten in den ersten zwölf Monaten nach OP mit einer im weiteren Verlauf zu den Rechtsresektionen parallelen Kaplan-Meier-Kurve bis ca. 40 Monate nach Resektion. 28,6% der Daten waren zensiert. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 26 dargestellt.



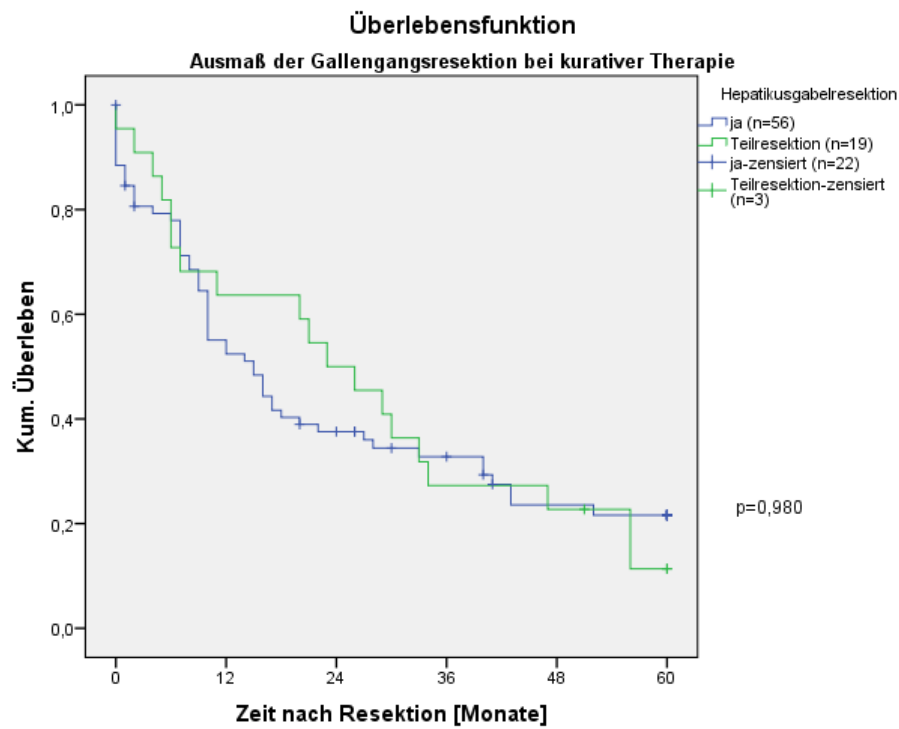


Abbildung 22: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Ausmaß der Gallengangsresektion

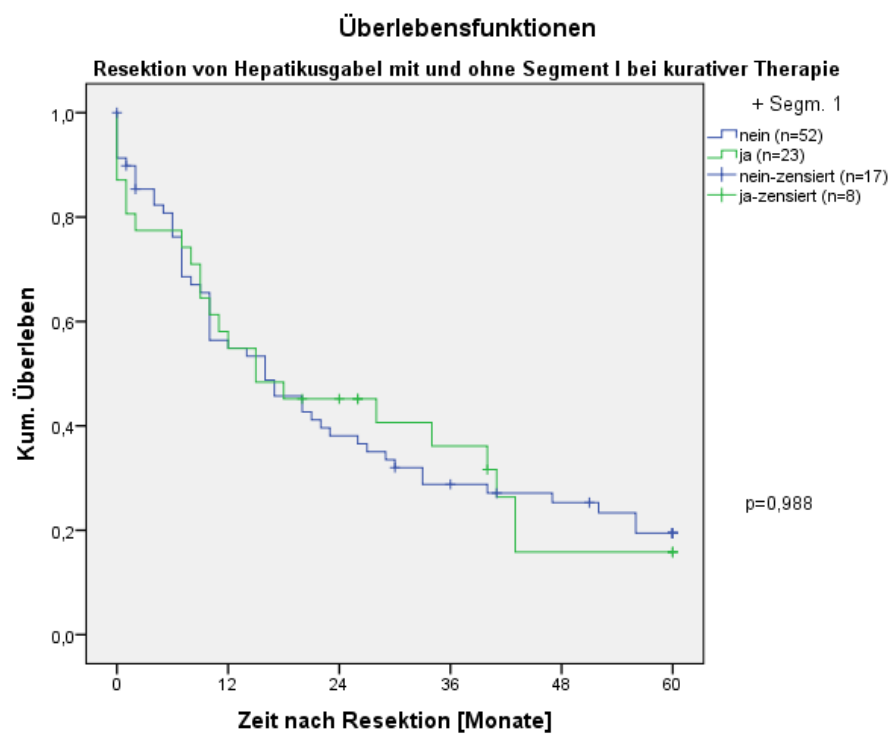


Abbildung 23: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Einschluss von Segment I

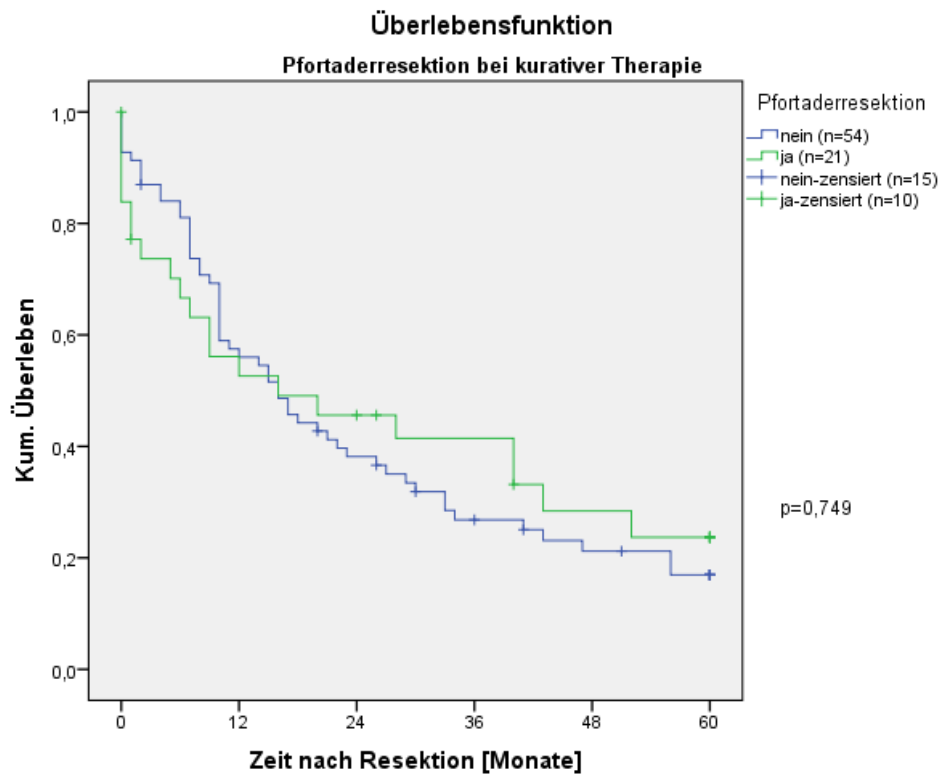


Abbildung 24: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von Pfortaderresektion

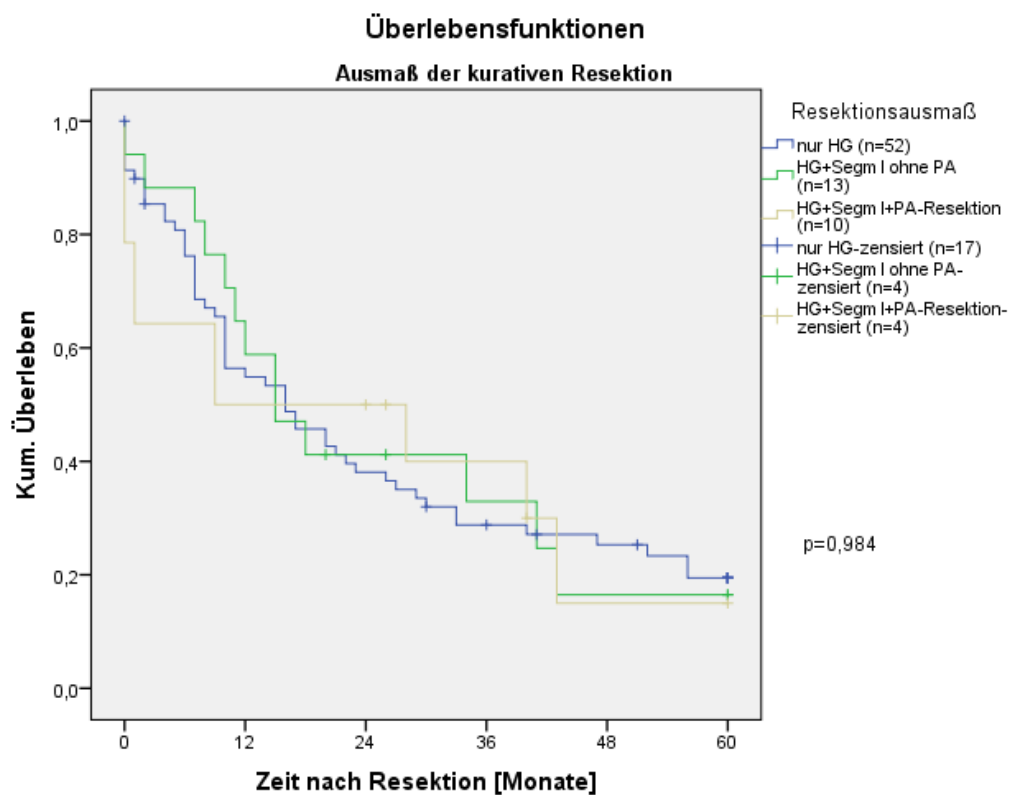


Abbildung 25: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Ausmaß der kurativen Resektion

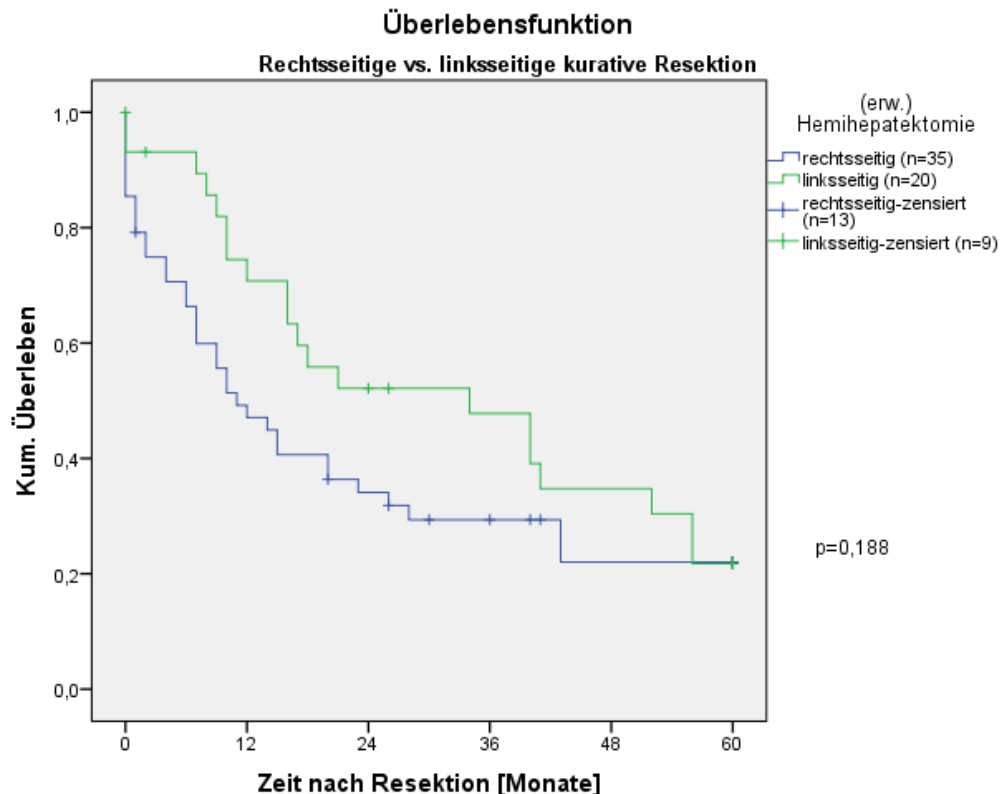


Abbildung 26: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von der Lokalisation der Resektion

### *Überleben abhängig von der präoperativen Erhöhung von CA 19-9*

Bei 46/100 Patienten lagen präoperative Werte für den Tumormarker CA 19-9 vor, 26,1% der Daten waren zensiert. Zwar zeigten Patienten, bei denen der Marker nicht erhöht war, sowohl im Median mit 27 Monaten als auch im 5-Jahresüberleben mit 29,2% ein besseres Outcome als die Vergleichsgruppe mit 17 Monaten und 18,4% 5-Jahres-Überlebensrate, jedoch war die Differenz nicht signifikant ( $p=0,442$ ).

### *Überleben abhängig von einer präoperativen Galleableitung und dem Interventionserfolg*

Zur präoperativen Drainage der Gallengänge lagen für 88/100 Patienten entsprechende Daten vor, 23,9% der Fälle waren zensiert. Wie Abbildung 27 veranschaulicht, zeigte sich ein signifikant besseres Überleben für Patienten, die keine Intervention erhielten ( $n=15$ , medianes Überleben 18 Monate, 42,9% 5-JÜR,  $p=0,043$ ) im Vergleich zu denjenigen mit Intervention ( $n=73$ , Median 12

Monate, 12,5% 5-JÜR). Insbesondere fällt dieser Zusammenhang im Langzeitverlauf auf.

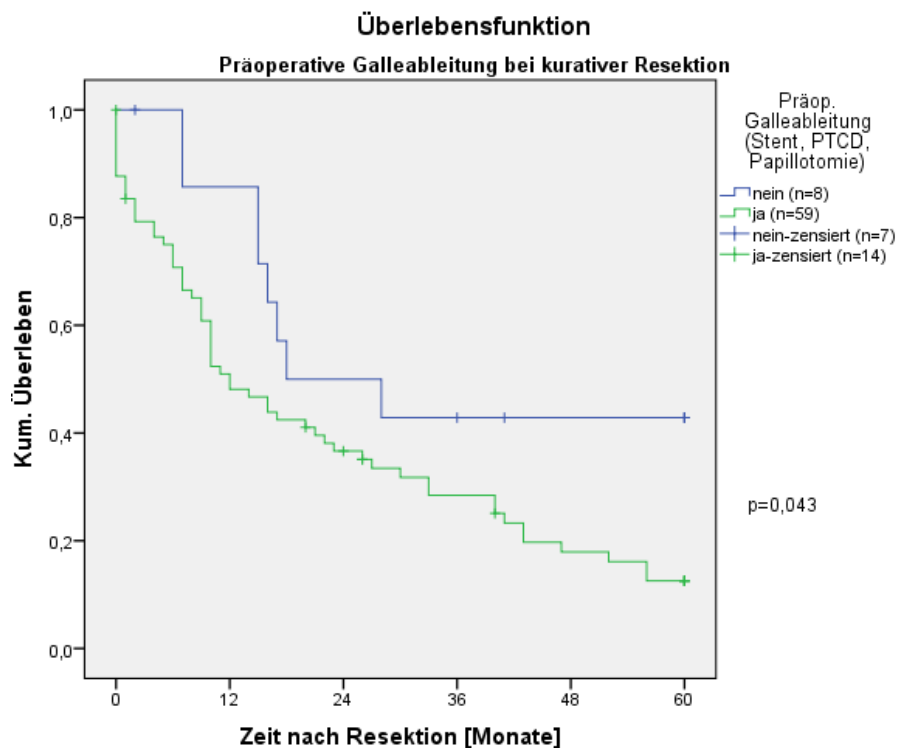


Abbildung 27: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von einer präoperativen Galleableitung

Vergleicht man anstatt der Frage nach der Durchführung einer Intervention alle Patienten ohne bildmorphologische oder laborchemische Cholestase bzw. Bilirubinerhöhung mit denjenigen Fällen, in denen einer der Parameter auffällig war, so lässt sich feststellen, dass Patienten ohne Cholestasenachweis mit 16 Monaten im Median länger lebten als die Vergleichsgruppe mit Cholestase (10 Monate). Ebenso lag die 5-Jahres-Überlebensrate mit 25,7% bei ausreichendem Galleabfluss versus 11,3% bei Stauung deutlich höher. Diese Differenz war jedoch nicht signifikant ( $p=0,283$ , vgl. Abbildung 28) und weniger ausgeprägt als bei der Frage nach einer Intervention gleich welchen Ausgangs. Zusätzlich muss man festhalten, dass ein Effekt auf das Überleben erst 12 Monate nach Resektion beobachtet werden konnte. Zur Analyse lagen für 79/100 Patienten entsprechende Daten vor, 25,3% waren zensiert.

Führt man nun beide Betrachtungen zusammen (vgl. Abbildung 29), so zeigt sich für Patienten mit Intervention und anschließender Normalisierung des

Galleabflusses zum einen ein vergleichbares medianes Überleben (11 Monate) zu denjenigen, bei denen trotz Intervention keine suffiziente Drainage erreicht werden konnte (10 Monate). Zum anderen zeigt sich ein deutlicher Überlebensnachteil im Vergleich zu denjenigen ohne Intervention (18 Monate). Analog hierzu liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei erfolgreicher Drainage mit 15,1% und Misserfolg mit 8,9% deutlich niedriger als bei denjenigen Patienten ohne Intervention (40,0%). Die Differenz war jedoch nicht signifikant ( $p=0,213$ ). Für die Auswertung konnten Datensätze von 70/100 Patienten verwendet werden, zensiert wurden 22,9%.

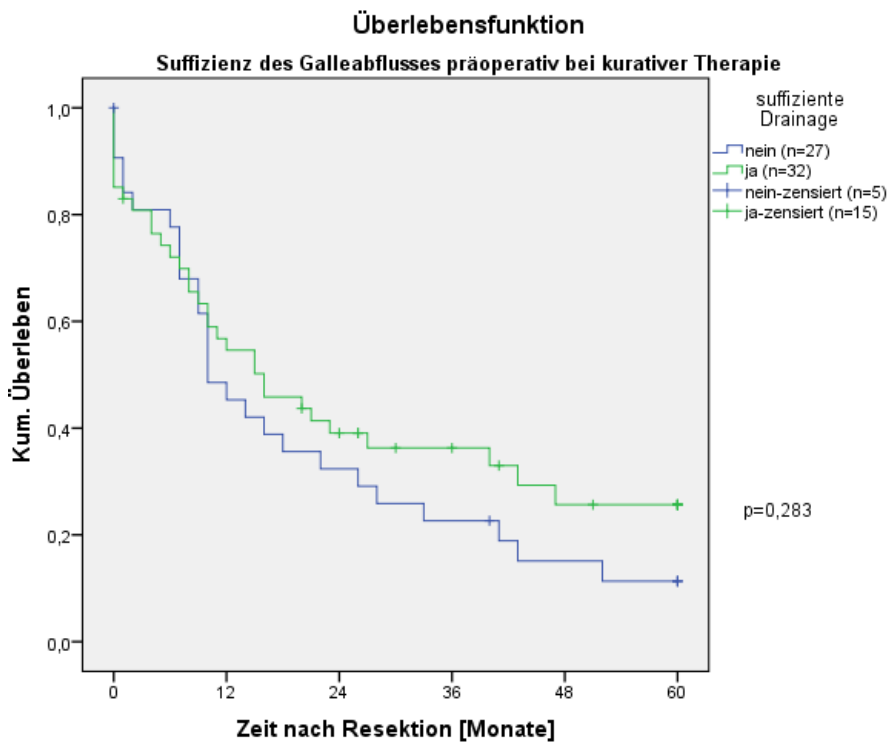


Abbildung 28: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von der Suffizienz des präoperativen Galleabflusses

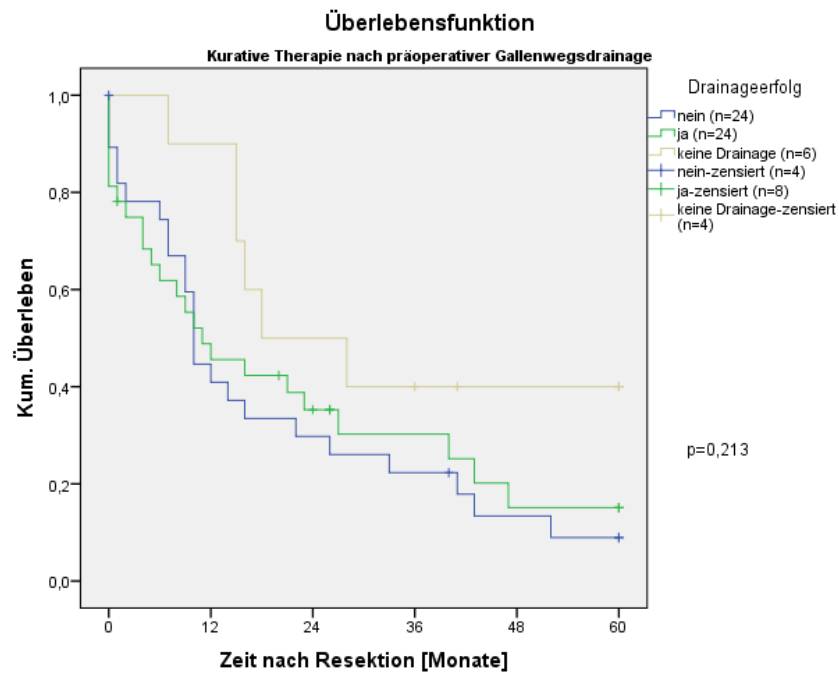


Abbildung 29: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von der präoperativen Gallenwegsdrainage

### Überleben abhängig vom Bismuth-Corlette Stadium

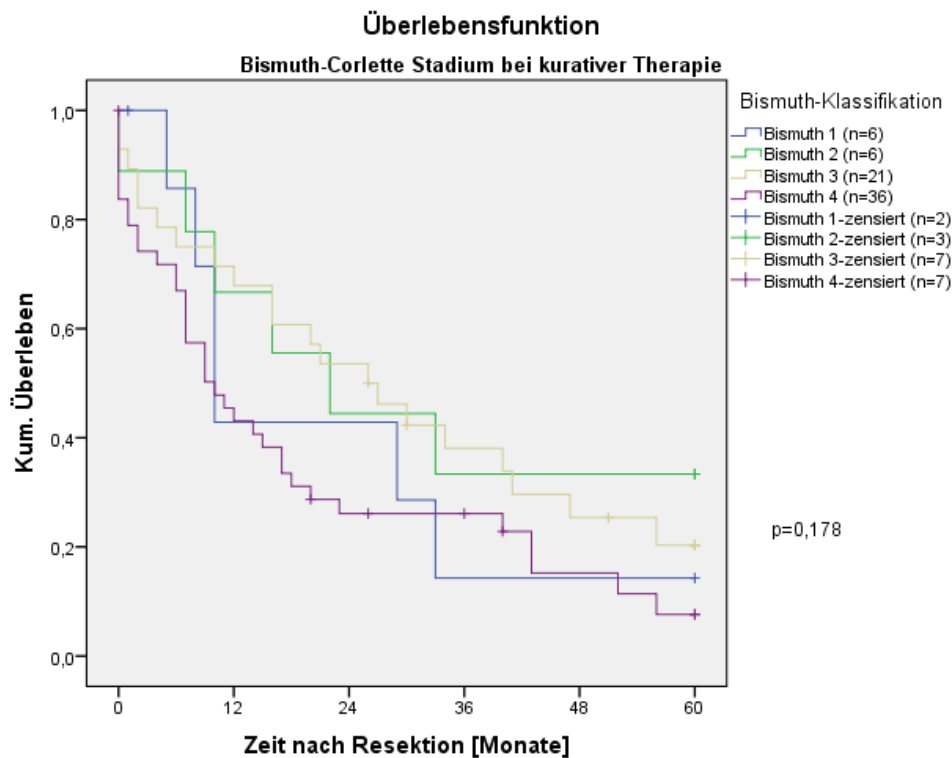


Abbildung 30: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Bismuth-Corlette Stadium

Das Überleben entsprechend der verschiedenen Typen der Bismuth-Corlette Klassifikation konnte bei 88/100 Patienten analysiert werden (vgl. Abbildung 30). 21,6% der Daten waren zensiert. Insgesamt zeigten sich abnehmende 5-Jahres-Überlebensraten von 33,3%, 20,3% und 7,6% von Typ II bis IV. Eine Ausnahme bildete Typ I mit einer Überlebensrate von lediglich 14,3%. Das höchste mediane Überleben zeigten Typ III Karzinome mit 26 Monaten gefolgt von Typ II (22 Monate) sowie Typ I und IV mit jeweils 10 Monaten. Die Unterschiede waren jedoch insgesamt nicht signifikant ( $p=0,178$ ).

#### *Überleben abhängig von einer adjuvanten Chemotherapie*

Bei 93/100 Patienten konnten die Daten zur adjuvanten Chemotherapie analysiert werden, 24,7% der Daten waren zensiert. Das mediane Überleben bei zusätzlicher Chemotherapie lag mit 16 Monaten etwas niedriger als ohne diese (17 Monate). Kein Patient unter einer adjuvanten Chemotherapie hat den 5-Jahres-Zeitraum überlebt (5-JÜR 0%). Ohne erfolgte Chemotherapie lag die 5-JÜR bei 22,5% ( $p=0,497$ ).

#### *Überleben abhängig von postoperativen Komplikationen*

Zur Analyse der Komplikationen konnten alle 100 Patienten eingeschlossen werden, 25,0% der Daten sind zensiert. Betrachtet man alle möglichen Komplikationen, so zeigen die vollständig komplikationsfreien Patienten zwar ein deutlich höheres medianes Überleben (33 Monate versus 15 Monate bei Komplikation), das Outcome nach 5 Jahren ist jedoch mit einer Überlebensrate von 19% bei Komplikation gegenüber 20% ohne diese nahezu identisch und nicht signifikant höher ( $p=0,384$ ).

Bei völlig komplikationslosem Verlauf zeigt sich ein 5-Jahres-Überleben von 20%, bei Vorliegen einer Grad I-Komplikation von 22,2% und 11,6% bei einer anderen als Grad I-Komplikation (11,6%) ( $p=0,188$  im Gesamtvergleich). Das höchste mediane Überleben erreichten die komplikationsfreien Patienten mit 33 Monaten, gefolgt von Patienten mit Grad I Komplikation (16 Monate) und ohne diese (10 Monate).

Analog zum Überleben über alle Komplikationsgrade hinweg, zeigte sich auch für Grad II Komplikationen ein nahezu identisches Ergebnis nach 5 Jahren (19% 5-JÜR mit Grad II vs. 19,6% ohne), sowie ein annähernd paralleler Verlauf der Überlebenskurven ( $p=0,781$ ). Das mediane Überleben lag bei 16 Monaten mit Komplikation gegenüber 20 Monaten ohne diese.

Ab Grad IIIa zeigt sich eine Tendenz zum schlechteren Überleben bei Komplikationen (vgl. Abbildung 31). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag ohne Komplikation mehr als doppelt so hoch (24,9%) als mit dieser (12,1%). Analog dazu war auch das mediane Überleben mit 22 Monaten mehr als doppelt so hoch (10 Monate mit Grad IIIa Komplikation),  $p=0,102$ .

Für das Vorliegen einer operativen Komplikation (IIIb) unterscheiden sich die 5-Jahres-Überlebensraten hochsignifikant ( $p=0,001$ ) mit 25,6% ohne IIIb-Komplikation (medianes Überleben 22 Monate) gegenüber 4,4% mit einer solchen (medianes Überleben 9 Monate). Ein Divergieren der Überlebenskurven manifestiert sich erst im Verlauf (Abbildung 32).

Das Versagen eines Organsystems (IVa) beeinflusste die 5-Jahres-Überlebensrate nur geringfügig. So ergab sich ein Wert von 21,2% für ein Organversagen gegenüber 18,6% ohne dieses. Das mediane Überleben lag bei 16 Monaten ohne Komplikation versus 30 Monaten mit IVa-Komplikation ( $p=0,715$ ).

Kein Patient mit Multiorganversagen hat den 5-Jahres-Zeitraum überlebt (5-JÜR 0%), ohne diese Komplikation lag der Wert bei 19,8%. Analog dazu lag das mediane Überleben mit Grad-IVb-Komplikation bei einem Monat, ohne eine solche bei 17 Monaten ( $p<0,001$ ).

Ein sehr ähnliches Bild ergibt sich bei Betrachtung der Grad-V-Komplikationen bzw. der perioperativen Mortalität. Patienten mit einer solchen Komplikation konnten per Definition den 5-Jahres-Zeitraum nicht überleben (0% vs. 20,9% ohne Grad V) und zeigten folglich auch ein hochsignifikant ( $p<0,001$ ) schlechteres medianes Überleben (0 vs. 20 Monate ohne Komplikation).

Die Auswirkungen einer höhergradigen Komplikation (Grade III und IV) wurden separat untersucht (vgl. Abbildung 33). Hier zeigt sich eine mit 13,0% deutlich



erniedrigte 5-Jahres-Überlebensrate beim Auftreten einer solchen Komplikation gegenüber 29,3% ohne diese. Ebenso war das mediane Überleben mit 10 Monaten bei Komplikation gegenüber 22 Monaten ohne höhergradige Komplikation erniedrigt. Die Ergebnisse erreichen jedoch nicht das geforderte Signifikanzniveau ( $p=0,068$ ).

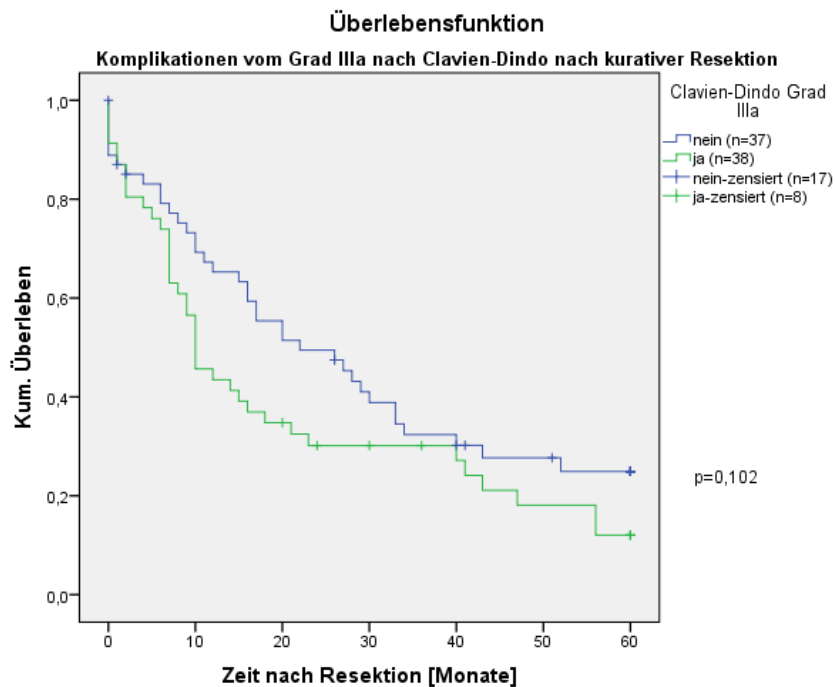


Abbildung 31: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Auftreten einer Grad IIIa-Komplikation

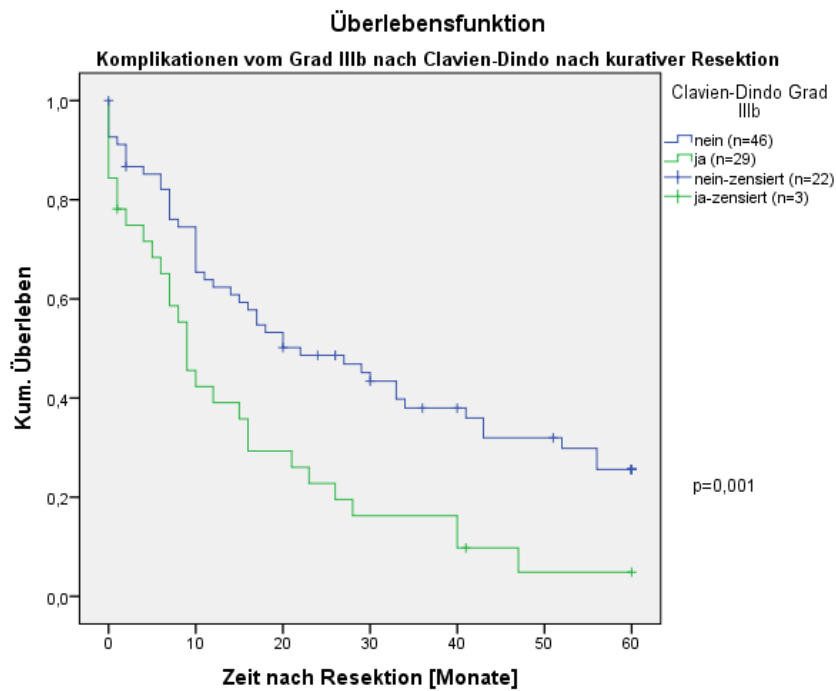


Abbildung 32: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Auftreten einer Grad IIIb-Komplikation

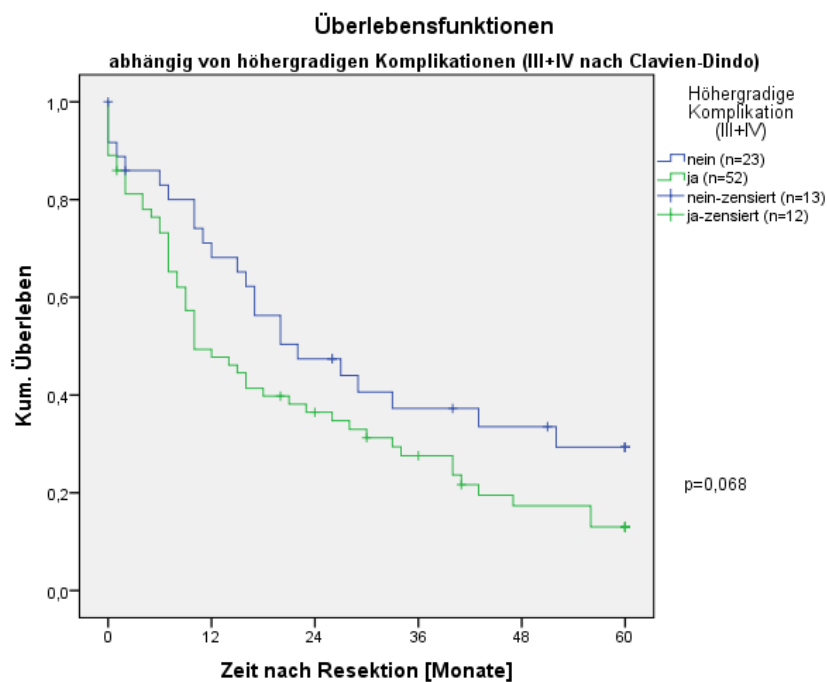


Abbildung 33: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Auftreten einer Grad III- oder IV-Komplikation

# *Rezidivaufreten nach kurativer Therapie im Vergleich mit dem Überleben bei palliativer Therapie*

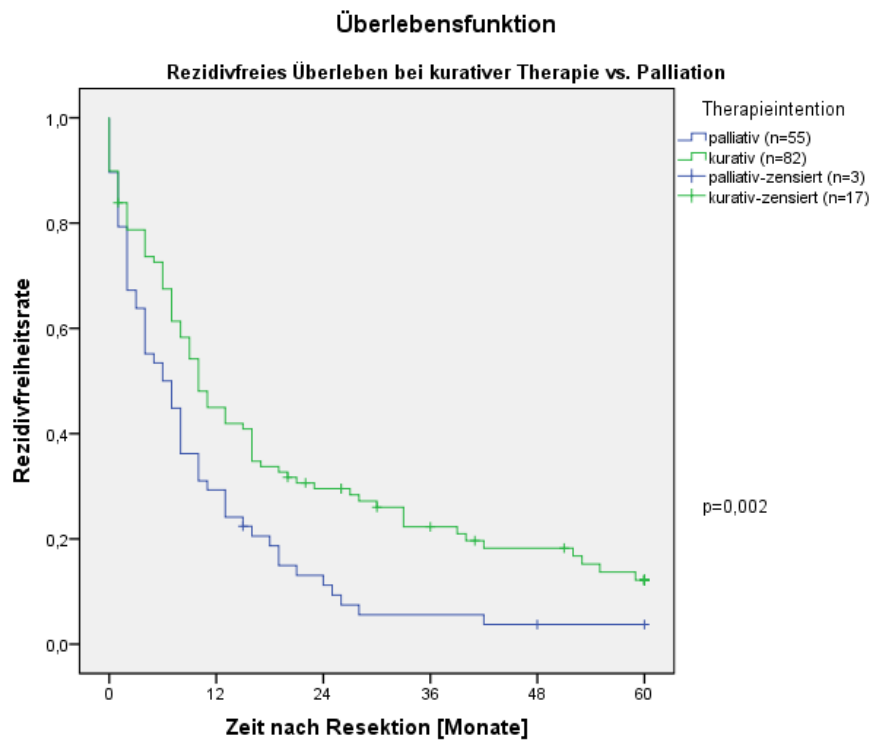


Abbildung 34: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei Kuration vs. Überleben bei Palliation

Die Rezidivfreiheitsrate über 5 Jahre für die kurativ therapierten Patienten lag bei 12,2% ( $p=0,002$ , vgl. Abbildung 34). Das mediane rezidivfreie Überleben der resezierten Patienten lag mit 10 Monaten höher als das mediane Überleben der palliativ Therapierten (6 Monate). Hierbei muss jedoch festgehalten werden, dass die Palliativgruppe mangels Resektion zu keinem Zeitpunkt tumorfrei war. Für die Analyse konnten 157 Datensätze ausgewertet werden, 12,7% der Daten waren zensiert.

### Rezidivauftreten in Abhängigkeit vom R-Status bei kurativer Therapie

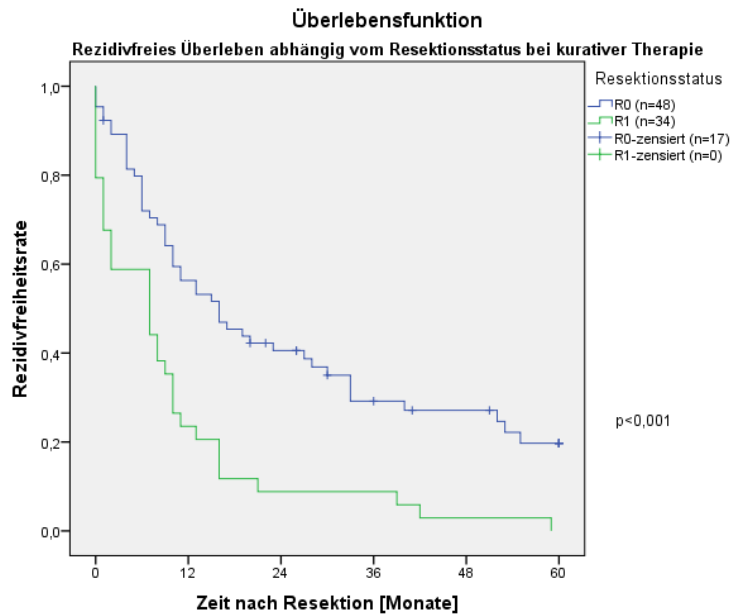


Abbildung 35: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Resektionsstatus

Betrachtet man das Überleben der kurativ therapierten Patienten abhängig vom erreichten R-Status (vgl. Abbildung 35), so zeigt sich mit 19,7% eine signifikant höhere Rezidivfreiheitsrate nach fünf Jahren für die R0-Gruppe als für die R1-Gruppe mit 0% ( $p < 0,001$ ). Analog lag auch das mediane rezidivfreie Überleben mit 16 Monaten in der R0-Gruppe deutlich höher (7 Monate bei R1). Insgesamt konnten 99/100 Patienten analysiert werden, 17,2% der Daten lagen zensiert vor.

# *Rezidivaufreten bei kurativer Therapie abhängig von einer adjuvanten Chemotherapie*

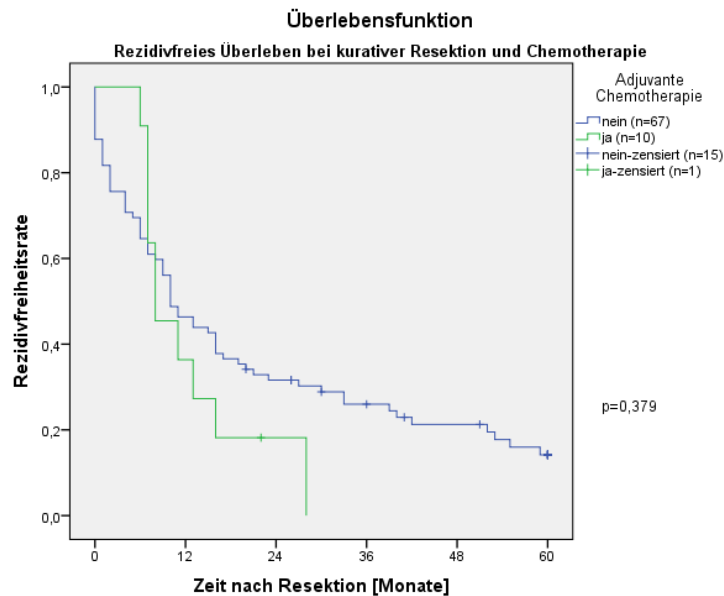


Abbildung 36: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von einer innerh. von 90 Tagen folgenden Chemotherapie

Für die Analyse des rezidivfreien 5-Jahres-Überlebens abhängig von einer durchgeführten adjuvanten Chemotherapie konnten 93/100 Patienten eingeschlossen werden, 17,2% der Fälle waren zensiert (vgl. Abbildung 36). Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, war ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben nicht möglich (0%), wohingegen bei nicht adjuvant therapierten Patienten 14,2% ohne Rezidiv überlebten ( $p=0,379$ ). Die mediane Rezidivfreiheit betrug 8 Monate mit Chemotherapie versus 10 Monaten ohne eine solche.

# *Rezidivaufreten in Abhängigkeit vom N-Status bei kurativer Therapie*

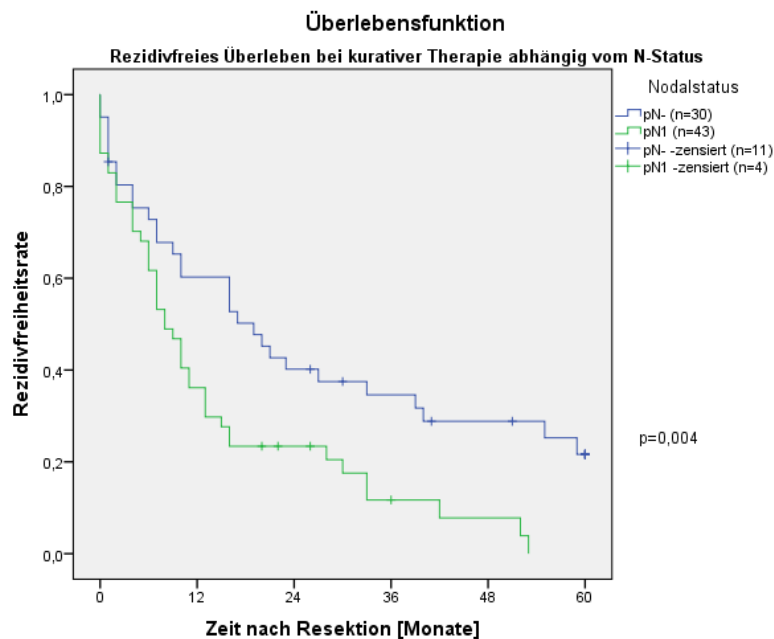


Abbildung 37: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom N-Status

Die Rezidivfreiheitsrate der kurativ therapierten Patienten nach fünf Jahren lag bei N0-Status signifikant höher (21,6%) als bei N1-Status (0%),  $p=0,004$  (vgl. Abbildung 37). Ähnlich stellt sich auch das mediane rezidivfreie Überleben dar, hier stehen dem N0-Status mit 19 Monaten lediglich 8 Monate bei N1-Status gegenüber. Für die Analyse konnten 88/100 Datensätze verwendet werden, 14,0% lagen zensiert vor.

### Rezidivfreies Überleben nach kurativer Resektion abhängig vom Auftreten einer postoperativen IIIb-Komplikation

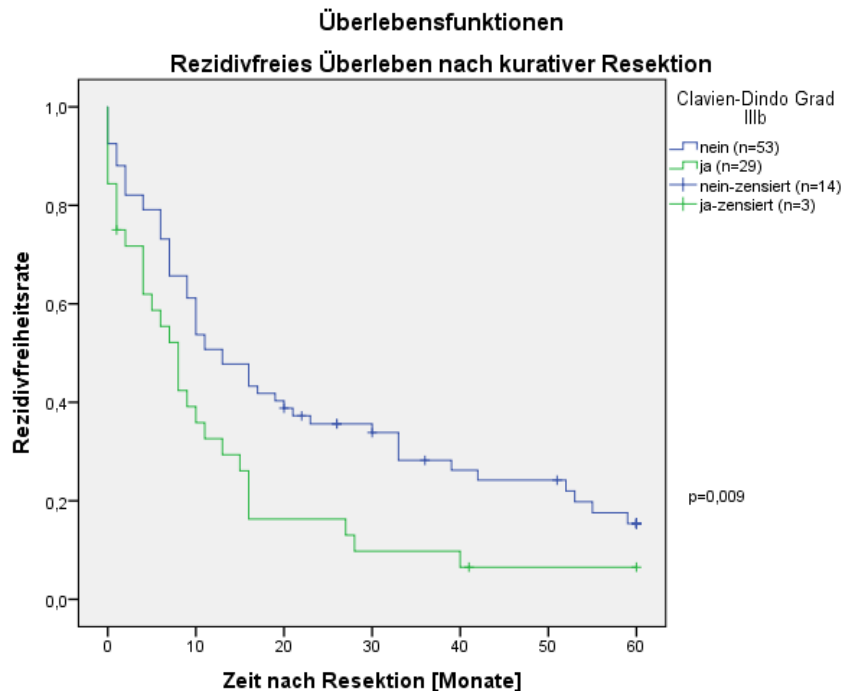


Abbildung 38: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Auftreten einer Grad IIIb-Komplikation

Das rezidivfreie 5-Jahresüberleben lag mit 6,5% bei Eintritt einer postoperativen IIIb-Komplikation signifikant niedriger als ohne eine solche (15,4%),  $p=0,009$  (vgl. Abbildung 38). Das mediane rezidivfreie Überleben lag analog mit 8 Monaten bei einer operativen Komplikation niedriger als ohne diese (13 Monate).

### 3.3. Multivariate Analyse

In einem abschließenden Schritt wurden alle Parameter, die in den univariaten statistischen Auswertungen bereits signifikante Unterschiede zeigten und weiterhin statistisch sinnvoll nutzbar waren, einer multivariaten Analyse mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells unterzogen. Eindeutig als prognoserelevant stellten sich hierbei der postoperative Nodalstatus und das Auftreten einer operativen Komplikation nach Clavien-Dindo (IIIb) dar; der R-Status zeigte sich abhängig vom Berechnungsmodell grenzwertig signifikant. Die Zusammenfassung für allgemeine prognostische Parameter zeigt Tabelle 28.

## ERGEBNISSE

Variable Prognostischer Faktor	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95%-KI	p	HR	95%-KI	P
R-Status	2,13	1,34-3,39	0,001	-	-	0,056
T-Stadium****	1,31	1,01-1,71	0,046	-	-	-
N-Status	2,03	1,22-3,37	0,006	2,20	1,25-3,85	<b>0,006</b>
R-pN-Status*****	2,80	1,57-4,98	<0,001			
Präop. Galleableitung	2,08	0,99-4,35	0,053*	-	-	0,409
Clavien-Dindo IIIb	2,12	1,32-3,40	0,002	2,18	1,26-3,76	<b>0,005</b>
Clavien-Dindo IVb***	8,01	2,91-22,09	<0,001	-	-	-
Clavien-Dindo V**	-	-	<0,001	-	-	-
<b>*im univariaten Log-rank-Test p=0,043 und daher in die Analyse mit eingeschlossen</b>						
<b>**aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, da synonym mit 30-Tage-Mortalität</b>						
<b>***aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, da ansonsten mit Einschlusskriterium p&lt;0,05 keine statistisch sinnvollen Ergebnisse mehr erwartbar</b>						
<b>****aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, da initial im Log-rank-Test nur im Gesamtvergleich aller T-Stadien signifikant, erhebliche Unterschiede in den Paarweisen vergleichen</b>						
<b>*****nicht in multivariater Analyse verwendet, da Einzelfaktoren berücksichtigt wurden</b>						

Tabelle 28: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der im univariaten Modell signifikanten Prognosefaktoren

Bezogen auf das rezidivfreie Überleben nach kurativer Resektion ergab sich sowohl für den R- als auch den N-Status ein beständig signifikanter Einfluss auf das Outcome; auch Komplikationen vom Grad IIIb nach Clavien-Dindo zeigten sich abhängig vom verwendeten Berechnungsverfahren weiterhin grenzwertig signifikant. Die Zusammenfassung prognostischer Parameter für das rezidivfreie Überleben zeigt Tabelle 29.

Variable Prognostischer Faktor rezidivfreies Überleben	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95%-KI	p	HR	95%-KI	P
R-Status	2,42	1,55-3,80	<0,001	2,11	1,30-3,44	0,003
N-Status	2,00	1,23-3,25	0,005	1,91	1,16-3,12	0,011
Clavien-Dindo IIIb	1,80	1,13-2,84	0,013	1,65	1,00-2,71	0,051

Tabelle 29: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der im univariaten Modell signifikanten Prognosefaktoren in Bezug auf das rezidivfreie Überleben



#### **4. Diskussion**

Bei der Therapie der Gallenwegskarzinome bietet einzig die kurative Resektion die Aussicht auf ein Langzeitüberleben der Patienten. Hieraus leitet sich die besondere Bedeutung der chirurgischen Therapie und des perioperativen Managements ab.

Zum Erreichen einer R0-Resektion müssen jedoch auch in spezialisierten Zentren nicht unerhebliche Morbiditäts- und Mortalitätsraten in Kauf genommen werden. Diese sind aufgrund uneinheitlicher Erfassung und verschiedener Klassifizierungssysteme jedoch nicht einfach vergleichbar. Um den tatsächlichen Stellenwert der perioperativen Komplikationen und deren Einfluss auf das Kurz- und Langzeitüberleben in die Behandlungsstrategie einordnen zu können, wurden in dieser Arbeit alle Patienten mit der Initialdiagnose Gallenwegskarzinom im Zeitraum vom 01.02.1992 bis 01.02.2012 am Universitätsklinikum Regensburg retrospektiv untersucht und hinsichtlich epidemiologischer, operativer und prognostischer Parameter ausgewertet.

Von insgesamt 427 Patienten mit dem initialen Verdacht auf ein Cholangiokarzinom konnten schließlich 329 Patienten mit einem gesicherten Cholangiokarzinom identifiziert werden, die übrigen 98 Fälle wurden aufgrund anderer Tumorentitäten oder nicht nachweisbarer Malignität ausgeschlossen. Der überwiegende Anteil der Cholangiokarzinome fand sich mit 48% perihilär, gefolgt von 31,6% intrahepatisch gelegenen Tumoren. Lediglich eine Minderheit von 20,4% war in den distalen Gallengängen lokalisiert. Die Häufigkeitsverteilung liegt im Bereich bisheriger Publikationen, die lediglich für intrahepatische Cholangiokarzinome etwas geringere Fallzahlen bis 25% beschrieben, jedoch mit steigender Tendenz. [25, 34, 45]

Der Fokus der Arbeit lag entsprechend der Häufigkeitsverteilung und der komplexen Therapie auf Karzinomen in perihilärer Lokalisation.

#### **Kritische Evaluation der Datenerhebung**

Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss allgemein berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um ein retrospektives Studiendesign über einen Zeitraum von 20 Jahren handelt, was die Möglichkeit bietet, ein großes Patientenkollektiv zu betrachten.

Auch bei intensiver Recherche ist die Güte der Daten und Informationen abhängig von der Qualität der Quelldaten, was insbesondere bei der Berichterstattung von Komplikationen, Rezidiven und zusätzlicher Therapien zum Tragen kommt. Zwar wurden zur Vervollständigung der Datensätze die weiterbehandelnden Ärzte telefonisch und schriftlich befragt, jedoch wurden die Anfragen nicht von allen Kollegen beantwortet. Insgesamt haben 60% der befragten Hausärzte eine Rückmeldung gegeben. Die Vollständigkeit und Richtigkeit der Angaben kann nicht vollends geprüft werden und die Nachbeobachtung somit auch nicht einheitlich abgeschlossen werden. Zur weiteren Komplettierung der Datensätze wurden Daten des Tumorzentrums Regensburg eingeholt und verwendet. Letztlich konnten aber auch unter Hinzunahme aller verfügbaren Befunde nicht alle Krankheitsverläufe vollständig rekonstruiert werden.

Auch die Verwendung von Laborbefunden muss kritisch hinterfragt werden, da die Parameter über die Jahre hinweg nicht einheitlich zu einem bestimmten präoperativen Stichtag erhoben wurden und somit keinen exakten Schluss auf die Ausgangssituation zulassen. Analog unterlag auch die präoperative Diagnostik und Therapie über zwei Dekaden gewissen Schwankungen und erfolgte nicht nach einem einheitlichen Algorithmus. Deutsche Leitlinien zur Diagnostik und Therapie liegen bisher nicht vor, erst seit 2002 sind britische Guidelines verfügbar. Eine europäische Leitlinie der European Society for Medical Oncology wurde erst 2016 und damit nach Abschluss des Studienintervalls publiziert.

Ein Selektionsbias bei der Zuweisung der Patienten kann nicht ausgeschlossen werden. Die untersuchte Patientenklientel unterlag dem Einfluss der zuweisenden Ärzte und der von ihnen erwogenen chirurgischen Therapieoption.

Letztendlich muss auch berücksichtigt werden, dass das Ausmaß bzw. die Technik der Leber- und Gallenwegsresektion und das Ergebnis maßgeblich vom behandelnden Chirurgen und seinen Fertigkeiten abhängen und über den Zeitraum von 20 Jahren personellen Veränderungen und natürlichen Schwankungen unterlagen.

Abschließend muss festgestellt werden, dass auch in der Literatur nur sehr wenige prospektive Studien zu finden sind. Der Großteil wurde im retrospektiven Design durchgeführt, wobei die Patientenzahlen und Zeiträume erheblich variieren.

## **Perihiläre Cholangiokarzinome**

### **Epidemiologische Aspekte**

Aus epidemiologischer Sicht sind die Daten dieser Studie gut mit der gängigen Literatur vereinbar. Entsprechend war die Mehrheit der Patienten über 65 Jahre alt und männlich, das Verhältnis von Männern zu Frauen lag bei 1,38:1. [21, 45] Lediglich einige asiatische Autoren beschreiben mit im Mittel 56 Jahren jüngere Kollektive. [56, 70, 76] Ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts stellt eher die Ausnahme dar. [53] Als Ursache für das häufigere Auftreten bei Männern nennen Mosconi et al., 2009, ein vermehrtes Auftreten der primär sklerosierenden Cholangitis bei Männern. Dieser Befund lässt sich in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht bestätigen, da im Kollektiv je Geschlecht nur ein gesicherter Fall von PSC auftrat, bei einem weiteren männlichen Patienten ließ sich histologisch nicht zwischen der primären und sekundären Form differenzieren. Weitere Risikofaktoren wie etwa Alkoholkonsum konnten aufgrund des Studiendesigns nicht beurteilt werden.

Einigkeit herrscht in der Literatur darüber, dass die einzige Möglichkeit für ein Langzeitüberleben des Patienten die kurative Resektion darstellt. [5, 30]

Mit einem medianen Überleben von 7 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 4,9% bei palliativer Therapiestrategie kann dies bestätigt werden.

Die Resektionsraten sind grundsätzlich abhängig vom Studiendesign. Einige Autoren schließen nur resezierte Patienten ein (100%) [14, 36, 46, 49, 51, 53, 55, 63, 70], andere hingegen betrachten das Gesamtkollektiv und erreichen so Raten zwischen 36% und 85%. [9, 16, 18, 30, 39, 48, 56, 76] Mit 63% liegt die Rate der vorliegenden Arbeit in der oberen Hälfte. Der prozentuale Anteil von R0-Resektionen liegt bei den untersuchten Patienten mit 65% im internationalen

Vergleich etwas geringer, jedoch existieren auch Studien mit deutlich niedrigeren Raten zwischen 19 und 50%. [16, 56, 76]

Nicht alle vergleichbaren Studien geben die histopathologischen Tumorstadien an. Arbeiten, die wie die vorliegende (57% pT3/4-Stadium) mehrheitlich die Stadien pT3 und pT4 abbilden, erreichten vergleichbare oder etwas höhere R0-Raten (65-77%) [14, 48, 51, 55], Neuhaus et al. bleiben mit 100% R0-Anteil die Ausnahme. [53]

Bezogen auf das N-Stadium findet sich über die zum Vergleich hinzugezogenen Studien eine große Spannweite von lediglich rund 33% tumorfreier Lymphknoten [56] bis zu 85% [9], wobei in der Mehrzahl der Arbeiten mehr als 50% der Patienten frei von Lymphknotenmetastasen waren. Mitunter waren auch bei einer niedrigen R0-Rate von lediglich 19% noch rund 75% der Lymphknoten tumorfrei. [16] Auch umgekehrt wird bei vergleichsweise hohem Anteil an R0-Resektionen (79%) nur ein geringer N0-Anteil (37%) beschrieben. [70] Der in dieser Arbeit gefundene N0-Anteil von 46% liegt damit etwas niedriger, ist jedoch möglicherweise auf die höhere Rate fortgeschrittener Tumorstadien zurückzuführen. So zeigen Studien mit ähnlicher Verteilung der Tumorstadien nur geringfügig höhere N0-Quoten (51-66%). [14, 48, 51, 53, 55]

Angaben zur Lymphangioinvasion werden nur von wenigen Autoren gemacht. Verglichen damit liegt das L1-Stadium mit 54% in dieser Arbeit im unteren Bereich. Es werden Infiltrationen der Lymphgefäße in 47% bis zu 79% der Patienten beschrieben. [36, 48, 51, 53]

Von etwa der Hälfte der untersuchten Studien wird der Parameter perineurale Invasion erhoben. Die Spannweite für eine Tumorerinfiltration reicht hierbei im Wesentlichen von 64% bis 92% [14, 18, 36, 48, 51, 53, 55], Cannon et al. bleiben mit lediglich 19% die Ausnahme. [9] In der Retrospektive lag der Pn1-Anteil in dieser Arbeit bei 97%, wurde jedoch überwiegend nur im positiven Fall im histopathologischen Befund angegeben; auf alle Resektionen bezogen lag der Anteil bei 44%.

### **Morbidität**

12 von 17 untersuchten Studien machen zwar Angaben zur Morbidität, jedoch ist ein Vergleich nur eingeschränkt möglich, da lediglich Esaki et al. die Clavien-

Dindo-Klassifikation verwenden. [18] Weiterhin unterscheidet sich das Ausmaß der Angaben zur Morbidität zum Teil sehr stark. Die meisten Autoren registrieren die Komplikationen während des stationären Aufenthalts und erreichen hierbei ein Spektrum von 6,3 bis 64% komplikationsbehafteter Fälle. [9, 16, 18, 30, 36, 39, 48, 49, 51, 53, 55, 76] Auffallend ist die insgesamt wesentlich höhere Morbidität in der aktuellen Analyse, die sich am ehesten durch die Verwendung der Clavien-Dindo-Klassifikation und die Schwierigkeit einer retrospektiven Graduierung und Analyse des postoperativen Verlaufs erklärt. So ist ein wesentlicher Anteil der Komplikationen (62%) auf die Grade I und II (Minor-Komplikationen) und somit auf nur leichte Abweichungen vom Normverlauf zurückzuführen. Zu einem ähnlichen Befund kamen auch Ratti et al. mit 60% Minor-Komplikationen unter Verwendung der Clavien-Dindo-Klassifikation. Eine Ursache für die insgesamt deutlich höhere Morbidität in der vorliegenden Studie ist möglicherweise durch den größeren Anteil ausgedehnterer Tumoren begründet (Ratti vs. regensburger Daten: T3 26%, kein T4 vs. T3 41% und T4 16%). [61]

Die Untersuchungen der aktuellen Arbeit zeigen, dass ältere Patienten weder häufiger noch höhergradige Komplikationen erleiden als Jüngere und somit mit ähnlicher Sicherheit therapiert werden können.

Am häufigsten traten bei Matsuo et al. (prospektiv inhouse, alle Abweichungen vom Normverlauf) infektiöse Komplikationen wie Wundinfektionen und intraabdominelle Abszesse auf (n=72; 55% vs. n=60; 16,5% vorliegende Studie) gefolgt von nichtinfektiösen Komplikationen wie Galleleckagen und Leberinsuffizienzen (n=58; 45%). [39] Auch im vorliegenden Kollektiv waren intraabdominelle Verhalte, Anastomoseninsuffizienzen und Leckagen die häufigsten Ursachen für eine operative, interventionelle oder konservative Maßnahme (n=44; 12,1%).

Im Vergleich rechts- und linksseitiger Resektionen (Hemihepatektomie rechts + erw. rechts vs. Hemihepatektomie links + erw. links) wurden für Rechtsresektionen tendenziell mehr höhergradige Komplikationen registriert als für Linksseitige. Es ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz. Betrachtet man die Art der Eingriffe, so wird ersichtlich, dass im hier betrachteten Kollektiv deutlich mehr erweiterte Hemihepatektomien rechts als links durchgeführt wurden (n=29 vs. n=3). Xiong et al. konnten zeigen, dass das Ausmaß der

Leberresektion, sowie die Bismuth-Corlette-Klasse und das präoperative Bilirubinlevel unabhängige Risikofaktoren für die postoperative Morbidität sind. [73] Ratti et al. konstatieren einhergehend mit einem kleineren Restlebertum und somit verminderter funktioneller hepatischer Reserve ein höheres Risiko eines postoperativen Leberversagens. [60] In einer Folgestudie aus 2015 beschrieben Ratti et al. beim retrospektiven Vergleich von Rechts- und Linksresektionen unter Verwendung der Clavien-Dindo-Klassifikation ebenso eine signifikant größere Anzahl von Major-Komplikationen (III und höher) für rechtsseitige Leberresektionen. Ursächlich hierfür sahen Ratti et al. die komplexe Anatomie der Leberpforte an, die ausgedehntere Resektionen und damit eine höhere Radikalität nach sich zieht. [61] Im Gegensatz dazu fanden Esaki et al. eine signifikant höhere Anzahl an IIIa-Komplikationen für die LT im Vergleich zur RH. [18]

Weiterhin zeigen die vorliegenden Untersuchungen, dass niedriggradigere Komplikationen in einer signifikant geringeren Anzahl auftreten, wenn im Cholestase-Fall eine präoperative Intervention (PTCD oder Stent) zur Optimierung des Galleflusses durchgeführt wurde. Xiong et al. konnten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede finden, weisen jedoch auf eine konträre Studienlage und unklare cut-off Werte für Bilirubin und die Drainagedauer hin. [73]

Für höhergradige Komplikationen (III+IV) konnten die vorliegenden Analysen eine reduzierte, aber statistisch nicht signifikant ( $p=0,068$ ) erniedrigte 5-Jahres-Überlebensrate zeigen (29% ohne versus 13% mit Komplikation dieser Grade). Das Verhalten der Patienten mit IVa-Komplikation erscheint zunächst paradox. Per definitionem liegt diese bei einer intensivmedizinischen Behandlung aufgrund der Störung eines Organsystems vor. Aufgrund des höheren Komplikationsgrades wäre eine negative Auswirkung auf das Überleben zu erwarten. Im untersuchten Kollektiv gingen aber nur 10% der Komplikationen auf eine organische Funktionsstörung mit direktem Bezug zum operativen Eingriff einher (Leberfunktion), rund die Hälfte war respiratorischer bzw. hämodynamischer Genese und damit potentiell innerhalb kurzer Zeit reversibel. Analog ist denkbar, dass die gezeigte Tendenz zum schlechteren Überleben mit IIIa-Komplikation nicht deutlicher ausgeprägt ist, da ein wesentlicher Anteil z.B. durch Pleuraergüsse (25%) begründet war. Im Gegensatz zu lokalem Verhalten,

Abszessen oder Biliomen mit konsekutiver Entzündungsreaktion ist hier grundsätzlich keine dauerhafte oder systemische Auswirkung auf das OP-Gebiet zu erwarten. Auch Spolverato et al. berichten von einem signifikant reduzierten rezidivfreien und Gesamtüberleben bei Vorliegen von Major-Komplikationen (III+IV), wobei der Einfluss von Grad III-Komplikationen im Vergleich der Hazard-Ratios auch hier deutlich stärker ausgeprägt war als der von Grad IV-Komplikationen. In dieser Studie lag aber mit knapp 15% auch die Häufigkeit organbezogener Komplikationen (Leberinsuffizienz) höher. [64]

Insgesamt reihen sich die durchgeführten Untersuchungen in die Literatur ein und bestätigen, dass beim Vorliegen höhergradiger Komplikationen (hochsignifikant für IIIb und IVb-Komplikationen) mit einem drastisch reduzierten Überleben zu rechnen ist, sowohl was den Median als auch die 5-Jahres-Überlebensrate anbelangt. Dies wird auch durch eine entsprechende Hazard-Ratio (IIIb: 2,175) gestützt. Auch Yu et al. konstatierten in einer Studie zur Auswirkung vaskulärer Resektionen Komplikationen einen deutlichen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben. [76]

### **Mortalität**

Da sich die Ursachen der Mortalität und der sich daraus ergebenden Implikationen für die weitere Therapie im zeitlichen Verlauf grundlegend unterscheiden, erscheint es sinnvoll, zwischen einer perioperativen Sterblichkeit im Rahmen der chirurgischen Akuttherapie (30- bzw. 90 Tage postoperativ, Short-Term-Mortality) und einer Langzeit-Mortalität (Long-Term-Mortality) in den Folgejahren zu unterscheiden.

Die perioperative 30-Tage Mortalität lag in der vorliegenden Studie bei 10%, im Verlauf von 90 Tagen wurde ein Anstieg auf 17% verzeichnet. Insgesamt ist dies gut mit der Standardliteratur vereinbar. So berichten De Oliveira et al., 2007, in einem Vergleich größerer Studien, die zwischen 1994 und 2007 publiziert wurden, von einer perioperativen Mortalität von 0-15%. [16]

Primär todesursächlich innerhalb der ersten 30 Tage nach kurativer Resektion waren in der aktuellen Arbeit zumeist kombinierte Leber-Nierenversagen mit Blutung (n=3), septisches Multiorganversagen (n=3) oder ein hämorrhagischer

Schock (n=2). Bei neun von zehn verstorbenen Patienten ist von einer hepatischen Ursache oder zumindest einem erheblichen kausalen Anteil im Sinne eines Leber- bzw. Gerinnungsversagens auszugehen. Ähnliches gilt für die IVb-Komplikationen, hier zeigten alle Patienten zumindest eine hepatische Beteiligung.

Nagino et al., 2010, berichten von einer Serie mit 50 Patienten, von denen insgesamt 7 ein nicht letales postoperatives Leberversagen (Serumbilirubin >10mg/dl) erlitten, ein Patient verstarb an einer abdominellen Blutung. [49] Auch Song et al., 2013, sahen ein Leberversagen mit konsekutivem Multiorganversagen als häufigste perioperative Todesursache gefolgt von intraperitonealen Blutungen sowie Pneumonien mit Lungenversagen und Anastomosenlackagen. [63] Ähnlich berichten auch Natsume et al., 2012, von einem postoperativen Leberversagen sowie einer intraabdominellen Blutung als Mortalitätsursache, wobei sie in ihrer Serie zu erweiterten linkshepatischen Resektionen darauf hinweisen, dass diese aufgrund der hohen Erfahrung in diesem Zentrum sicher durchgeführt werden können. [50] Hammond et al. berichten von einer Inzidenz des postoperativen Leberversagens von 0-13%, die bei vorbestehendem Parenchymschaden noch höher liegt und die Haupttodesursache nach Leberresektion darstellt (60-100%), wobei 25% der Todesfälle erst nach 30 Tagen auftraten. [26]

Matsuo et al. sahen hingegen hauptsächlich infektiöse Komplikationen als todesursächlich (8/12) an. [39] Nuzzo et al. fanden 2012 als wesentliche Risikofaktoren für die postoperative Mortalität eine intraoperative Bluttransfusion sowie ein höheres Resektionsausmaß, wobei trotz aggressiverer Resektionsansätze an high-volume Zentren keine Zunahme der Mortalität beobachtet werden konnte. Mit zunehmender Erfahrung zeigten sie eine tendenzielle Abnahme der Mortalität. [55]

Insgesamt ist entsprechend der hier vorliegenden Ergebnisse, die sich in die gängige Literatur einreihen, davon auszugehen, dass ein erheblicher Anteil der perioperativen Mortalität aus einer beeinträchtigten Funktion des verbliebenen Restlebergewebes resultiert. Hieraus ergeben sich mehrere



Optimierungsansätze zur Reduktion postoperativer Komplikationen und Verbesserung des perioperativen Überlebens.

So stellten Malinowski et al., 2016, in einer Studie zur Veränderung der Leberfunktion nach Trisektorektomie mit bzw. ohne Pfortaderembolisation ein Verfahren zur verlässlichen Vorhersage der Restleberfunktion mittels CT und LiMAx-Test vor, das zur Risikostratifikation eines postoperativen Leberversagens verwendet werden kann. Hiermit konnten Malinowski et al. eine gute Korrelation zwischen der zu erwartenden Restleberfunktion und der Morbidität und Mortalität zeigen. Von besonderem Interesse ist hier die Tatsache, dass sie keine Einbußen der Leberfunktion nach Embolisation des rechten Pfortaderastes bei erhaltener arterieller Versorgung fanden, woraus sie einen langsamen Remodelling-Prozess der Umverteilung der Leberfunktion von rechts nach links schlussfolgern. [38]

Weiterhin bietet das von Haga et al. ab 1999 erarbeitete und 2016 für perihiläre Cholangiokarzinome weiterentwickelte Modell (modified Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress Risk Model, E-PASS bzw. mE-PASS) eine Möglichkeit zur Vorhersage des operativen Risikos anhand präoperativ vorliegender Daten. Dessen Zuverlässigkeit zur Prädiktion des Risikos für postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo sowie der Mortalität nach Resektion eines perihilären Cholangiokarzinoms konnten Coelen et al., 2016, bestätigen und empfehlen dessen Verwendung zur präoperativen Risikostratifizierung. [13, 23, 24] Die Implementierung der beschriebenen Verfahren zur Optimierung der Patientenselektion zur Resektion könnte somit zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität beitragen.

Die Langzeitmortalität ist nach den vorliegenden Ergebnissen zum einen auf die Tumoreigenschaften und das hohe Rezidivierungspotential zurückzuführen. Verschiedene chirurgische Ansätze zum Erreichen und der Bedeutung einer hohen R0-Quote werden im Folgenden noch diskutiert. Zum anderen konnte aber gezeigt werden, dass insbesondere höhergradige postoperative Komplikationen (IIIb und IVb) mit einer hohen Langzeitmortalität einhergehen. Schon 2005 haben Khuri et al. den Effekt von postoperativen Komplikationen an einer Population von über 105 000 amerikanischen Patienten mit 8 großen chirurgischen Eingriffen untersucht und ein um 69% reduziertes medianes Langzeitüberleben

gleich welcher zugrundeliegenden Komplikation gefunden. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass abgesehen von der Cholecystektomie keine gallenwegs- oder leberchirurgischen Eingriffe abgebildet waren. [35] Zum Langzeiteffekt von Komplikationen auf Cholangiokarzinome liegen kaum Studien vor. Eine Ausnahme bilden Spolverato et al., 2015, die das generelle Auftreten von postoperativen Komplikationen sowie deren Schwere als unabhängige Prädiktoren eines verringerten rezidivfreien und Gesamtüberlebens für intrahepatische Cholangiokarzinome identifizierten. So konnten sie für Grad III und IV Komplikationen mit einer Hazard-Ratio von 1,79 den von allen untersuchten Variablen stärksten Effekt auf das Gesamtüberleben sowie einen wesentlichen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (HR 1,55) zeigen. [64] Die genauen Ursachen hierfür sind noch nicht im Detail bekannt, jedoch weist eine Vielzahl an Studien auf veränderte immunologische Vorgänge durch chirurgischen Stress hin. Tai et al., 2013, konnten eine chirurgisch induzierte Dysfunktion der NK-Zellen mit verminderter Zytotoxizität zeigen, die den Progress kleinster Metastasen begünstigen kann. [66] Im Mausmodell finden sich zudem Belege dafür, dass die Anzahl an sich entwickelnden Metastasen proportional zum Ausmaß des chirurgischen Stresses ist. [67] Auch für eine erhöhte Infektanfälligkeit aufgrund einer Immunsuppression durch eine Veränderung der T-Zell-Balance nach chirurgischem Stress finden sich Belege. [28]

Die Tatsache, dass IIIa-Komplikationen in der vorliegenden Analyse keinen, IIIb-Komplikationen jedoch einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität bzw. das Langzeitüberleben haben, unterstützt die Hypothese, dass sich fortgesetzter bzw. erneuter chirurgischer Stress, z.B. im Rahmen einer notwendigen Revisionsoperation, negativ auf das Überleben auswirkt, da dadurch ein Progress möglicher Mikrometastasen induziert werden könnte. Dies kann auch erklären, weswegen sich für IVa-Komplikationen kein signifikanter Einfluss auf das Langzeitüberleben zeigt, da es einerseits zu keinem erneuten Stress-Stimulus kommt und andererseits nur wenige Fälle einen direkten Bezug zur Leberfunktion aufweisen. Andererseits muss jedoch einschränkend darauf hingewiesen werden, dass eine höhergradige Komplikation als IIIb aufgrund der verwendeten Klassifikationsmethodik einen zusätzlich erfolgten Revisionseingriff

nicht ausschließt, da nach Clavien-Dindo lediglich der höchste erreichte Grad an konsekutiven Komplikationen registriert wird.

### **Chirurgisch-technische Aspekte**

Bereits in den 80er Jahren beschrieben Mizumoto et al. an einem relativ kleinen Patientenkollektiv einen hohen Anteil direkter Tumorinfiltrationen entlang der Gallengänge in den Lobus caudatus und empfahlen daher die zusätzliche Resektion von Segment I. [43] Untermauert wurde diese Forderung durch eine anatomische Folgestudie zur speziellen Gefäßversorgung des Lobus caudatus. [44] Dennoch wurde dieses Vorgehen lange Zeit kontrovers diskutiert.

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine signifikante Auswirkung auf das Überleben für eine kombinierte Resektion von Hepatikusgabel und Segment I der Leber gegenüber einer nicht durchgeführten zusätzlichen Lobus-caudatus- oder lediglich Teilresektion der Gallengangsgabel gefunden werden ( $p=0,988$ ). Auch das Ausmaß der Gallengangsresektion hatte im aktuell untersuchten Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p=0,980$ ).

Im Gegensatz dazu berichten Kow und Wook et al., 2012, in einer Studie an Bismuth-Corlette III Patienten von einem signifikant höheren Gesamtüberleben bei zusätzlicher Lobus-caudatus-Resektion (Median 64 Monate) gegenüber nicht erfolgter Segment-I-Resektion (34,6 Monate) mit entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten von 66% bzw. 30%. Auch das erkrankungsfreie Überleben lag signifikant höher. [36] Ein direkter Vergleich ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da die Anzahl an T3/4-Tumorstadien im vorliegenden Regensburger Kollektiv deutlich höher lag; bei 43% der Patienten lag zudem ein Bismuth-Corlette Stadium IV vor.

Die Resektion der Pfortader hatte im Regensburger Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p=0,749$ ). Auch die Kombination aus Hepatikusgabelresektion und Segment-I-Resektion mit vs. ohne zusätzlicher Pfortaderresektion gegenüber ausschließlicher Gallenwegsresektion zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose ( $p=0,984$ ). Jedoch stellt sich das mediane Überleben bei zunehmendem Resektionsausmaß tendenziell gegenläufig dar. Analog gilt dies in der vorliegenden Arbeit für die 5-Jahres-

Überlebensraten. Diese sanken leicht (19,5% auf 16,5% bzw. 15,0%) bei steigender chirurgischer Radikalität. Ursächlich kann zum einen eine Zunahme der Komplikationshäufigkeit mit zunehmender Komplexität des Eingriffs sein, zum anderen die insgesamt reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit bei fortgeschrittener Tumorerkrankung.

Auch Miyazaki et al., 2007, fanden signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensraten für die Durchführung einer Pfortader- (16%) oder A. hepatica-Resektion (0%) gegenüber einer alleinigen Tumorsektion (30%). Die postoperative Morbidität war mit und ohne Pfortaderresektion aber vergleichbar (38% vs. 36%). [42] Interessanterweise spielten ein histologischer Tumornachweis oder direkter Bezug zur Pfortader dabei keine signifikante Rolle für das Outcome. [14, 42]

De Jong et al., 2012, sahen in einer Multicenter-Studie zwar eine deutliche Zunahme der postoperativen Mortalität mit zunehmender Ausdehnung der Resektion. Für das Langzeitüberleben konnten sie jedoch vergleichbare Überlebensraten für eine additive Portaderresektion gegenüber der alleinigen extrahepatischen Gallengangsresektion mit Hemihepatektomie zeigen. Sie sahen damit keine Assoziation zwischen der Pfortaderresektion und einem schlechteren Langzeitüberleben. Vielmehr empfehlen sie die Pfortaderresektion, wann immer sie zur vollständigen Tumorexstirpation notwendig ist und plädieren für eine ausreichende Radikalität zum Erreichen tumorfreier Resektatränder. [14]

Neuhaus et al. hingegen propagieren grundsätzlich die hiläre en bloc Resektion bei rechtsseitigen Malignomen in naher Beziehung zur Pfortader, bei der die extrahepatischen Gallengänge en bloc mit der Pfortadergabel, der rechten A. hepatica und den Lebersegmenten 4-8 und 1 entfernt werden. Hierfür konnten sie eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate von 58% gegenüber 29% für die konventionellen Hepatektomieverfahren (rechts- und linksseitig) zeigen. Der Lobus caudatus wurde bei allen Patienten mit reseziert. Die perioperative Mortalität unterschied sich in beiden Studienarmen nicht signifikant. [53]

**Prognostische Faktoren**

Als wichtigster signifikant prognosebestimmender Faktor zum Zeitpunkt der Resektion (HR 2,13) fand sich der histologisch gesicherte R0-Status.

Weiterhin maßgeblich für die Prognose war ein negativer Nodalstatus (HR 2,03). Der Effekt wird umso größer, je länger die Resektion zurückliegt. Die deutliche Abnahme der Überlebensrate nodal-positiver Patienten spiegelt sich auch in einer Abnahme des rezidivfreien Überlebens wieder und gewinnt etwa 12 Monate nach Resektion entscheidende Bedeutung.

Besonders deutlich tritt dies beim Vergleich von R0pN0-Patienten mit denen mit positivem Resektions- oder Nodalbefund (HR 2,80) hervor. Dies verdeutlicht insbesondere, wie wichtig eine ausreichende Radikalität und frühzeitige Resektion für das Langzeitüberleben sind. Auch Nuzzo et al., de Jong et al. und DeOliveira et al. fanden ein signifikant schlechteres Überleben bei R1-Resektion, sowie dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen; eine perineurale Invasion hatte hierunter lediglich bei Nuzzo et al. einen signifikanten Einfluss, bei de Jong trat diese in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Prognosefaktor hervor. [14, 16, 55]

Für einen signifikanten Einfluss einer möglichen Tumorinvasion in die Lymphgefäße auf das postoperative Überleben nach kurativer Resektion konnte im vorliegenden Kollektiv kein Hinweis gefunden werden.

Das histopathologische Grading zeigte eine Tendenz zum besseren Langzeitüberleben gut- und mittelgradig differenzierter Tumoren ( $p=0,081$ ). Ähnlich berichten auch Natsume und Ratti et al. von einem signifikant reduzierten Überleben mittel- und schlecht gegenüber gut differenzierten Karzinomen. [61][50] Entscheidender hingegen ist die Tumorausdehnung. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für T1-Tumore mit 55,6% deutlich vor allen anderen Stadien (<21%), welche sich in ihren 5-Jahres-Überlebensraten zwar gering, aber nicht signifikant unterscheiden. Die Überlebensfunktionen für das untersuchte Kollektiv verlaufen insbesondere für die Stadien 2 und 3 sehr lange sehr ähnlich, wohingegen T4-Tumore eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen. Zu einem ähnlichen Befund kommen auch Murakami et al., die eine signifikant bessere Prognose für Tumorstadien < pT2b fanden. Nuzzo et al. bestätigten 2012 in einer Multicenter-Studie eine schlechtere Prognose für die Stadien T3 und höher. [55]

Anhand der Bismuth-Corlette-Klassifikation lässt sich in den vorliegenden Daten keine Aussage über die Prognose ableiten. De Jong et al. sahen zwar ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei den Bismuth-Corlette Graden III und IV (HR 1,37), was sich aber nicht als unabhängiger Prognosefaktor (multivariat) bestätigen lies. [14] Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Paul et al., 2011, die in einer Metaanalyse keine prognostische Relevanz für die Bismuth-Corlette-Klassifikation finden konnten. Insbesondere beklagten sie die Rate an unter- (29%) und überschätzten (23%) Stadien bei einer insgesamt niedrigen Treffgenauigkeit von 48%. [57] Ratti et al. hingegen beschreiben ein signifikant reduziertes 5-Jahres-Überleben bei Bismuth Stadien III und IV gegenüber I und II mit einer guten Übereinstimmung der prä- und postoperativen Graduierung. Entscheidend ist jedoch die Güte der zu Verfügung stehenden Bildgebung. [61] Insgesamt sollte die Entscheidung zur Laparotomie aber nicht hiervon abhängig gemacht werden, wobei die Klassifikation durchaus einen Anhalt für das Ausmaß der notwendigen Resektion geben kann. [57]

Die vorliegenden Daten zeigen, dass sich aus den präoperativ erhobenen Tumormarkern im Sinne einer CA 19-9-Erhöhung keine Aussage über die Prognose ableiten lässt.

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil von jungen gegenüber älteren Patienten, was also ältere Tumorpatienten nicht von vornherein von einer kurativen Therapie ausschließt. Zwar konnte für Patienten mit einem Alter > 60 Jahren in einer italienischen Multicenter-Studie ein schlechteres Überleben gezeigt werden, dies ließ sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht als unabhängiger Faktor bestätigen. [55]

Für das weibliche Geschlecht zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil nach kurativer Resektion, der sich mit zunehmender Nachbeobachtungszeit (>12 Monate) immer deutlicher manifestiert. Da sich weder das mediane Alter bei beiden Geschlechtern signifikant unterscheidet noch ein Einfluss des Alters auf das Überleben nachweisbar ist, müssen hier andere Einflussfaktoren in Betracht gezogen werden. Hierzu erscheinen weitere Untersuchungen nötig.

### **Rezidive**

Die Rezidivrate im vorliegenden Patientenkollektiv lag innerhalb von 5 Jahren nach kurativer Resektion bei 50%. Andere Autoren fanden Rezidivraten zwischen

28% und 58%, wobei aber die Nachbeobachtungszeiträume nicht identisch waren [9, 18, 36, 46, 53, 55, 63]. Das rezidivfreie 5-Jahresüberleben lag mit 12,2% nach kurativer Resektion deutlich niedriger als etwa bei Neuhaus et al. (28%) [53] oder Song et al. (21%). [63] Hierbei muss angemerkt werden, dass Neuhaus et al. nur R0-Resektionen in ihre Studie eingeschlossen haben und die R0-Rate auch bei Song et al. höher lag; dennoch ergibt sich mit 19,7% bei R0-Resektion im aktuellen Kollektiv ein deutlich geringerer Wert.

Als häufigste Manifestation trat in der vorliegenden Untersuchung das Lokalrezidiv auf (32%). Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Song et al. und Neuhaus et al. Letztere haben dies als Hinweis auf eine mangelnde Radikalität der Resektion gesehen [53]. Jarnagin et al. fanden lokal sogar 41% der Rezidive und sahen die bevorzugt lokale Rezidivierung als charakteristisch für hiläre Cholangiokarzinome an. [31]

Als Haupteinflussfaktoren für ein reduziertes rezidivfreies Überleben nach kurativer Resektion konnten in der multivariaten Analyse der eigenen Daten ein R1-Status, positiver Nodalstatus und das Auftreten einer postoperativen IIIb-Komplikation nachgewiesen werden. Die Tatsache, dass sich die Überlebenskurven für das rezidivfreie Überleben mit einer chirurgischen (IIIb) Komplikation mit derjenigen nodal-positiver Patienten ähnlich verhalten und jeweils ein Divergieren von denen nodal-negativer bzw. komplikationsfreier Patienten nach etwa einem Jahr aufweisen, kann möglicherweise mit einer Verschleppung von Resttumorzellen im Rahmen der Erst- bzw. Revisionsoperation zusammenhängen. Auch Spolverato et al. haben 2015 in einer Studie zu intrahepatischen CC ein reduziertes rezidivfreies Überleben nach chirurgischen Komplikationen festgestellt. Sie haben aber andererseits auf immunologische Vorgänge und eine mögliche verminderte autogene Tumorsuppression durch systemische Entzündungsreaktionen im Rahmen der Laparotomie als Ursache für eine Rezidivierung hingewiesen. [64] So haben beispielsweise Neeman et al., 2013, in einer Übersichtsarbeit eine Vielzahl an möglichen immunologischen und perioperativen Einflussfaktoren aufgeführt, die eine Rezidivierung oder Metastasierung bei soliden und hämatologischen Krebserkrankungen fördern können. [52]

In der univariaten Analyse zeigte sich weiterhin ein signifikant niedrigeres 5-Jahres-Überleben bei der Durchführung einer präoperativen

Gallenwegsdrainage (keine Intervention vs. Intervention: Median 18 Monate, 42,9% vs. 12 Monate, 12,5%;  $p=0,043$ ). Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass sich ein suffizienter Galleabfluss tendenziell positiv auf das Überleben auswirkt (suffizienter vs. insuffizienter Abfluss, jeweils Median und 5-JÜR: 16 Monate, 25,7% vs. 10 Monate, 11,3%;  $p=0,283$ ). Ein Vergleich, in dem sowohl die Anwendung einer Drainage als auch der etwaige Erfolg der Intervention verglichen wurden, bestätigte beide Aussagen und zeigte die besten Überlebensraten, wenn keine Drainage erfolgen musste bzw. die Intervention zu einem suffizienten Abfall der sonographischen bzw. laborchemischen Cholestaseparameter führte ( $p=0,213$ ).

Ursächlich für das reduzierte Überleben nach Drainageintervention können mehrere Faktoren sein. Zum einen kann dies durch eine höhere Rate an postoperativen Komplikationen, z.B. Infektionen und Keimverschleppungen nach Drainageintervention, begründet sein, zum anderen kommt eine mögliche Verschleppung von Tumorzellen in Betracht, die auch Jarnagin et al. in einer Studie zum Rezidivaufreten schon möglich hielten, aber nicht bestätigen konnten. [31] Gegen ersteres spricht die signifikant reduzierte Anzahl an Minor-Komplikationen nach Drainage. Xiong et al. konnten zumindest kein signifikant häufigeres Auftreten von Komplikationen (entsprechend Calvien-Dindo) nach präoperativer Drainage finden. [73] Die These der Tumorzellverschleppung wird hingegen durch das zudem signifikant niedrigere rezidivfreie Überleben nach Drainage in vorliegender Studie gestützt ( $p=0,049$ ). Wang et al. berichteten 2019 von einer Inzidenz von 16,2% für Impfmetastasen beim perihilären Cholangiokarzinom. Sie fanden eine geringere Inzidenz für die endoskopische Gallengangsdrainage als für die perkutane Drainage (PTBD 7,8% vs. EBD 11,7%) und beurteilen endoskopische Verfahren daher als überlegen in der Prävention von Impfmetastasen. [69] Zhang et al. hingegen fanden im Vergleich von PTBD und EBD keinen Unterschied im krankheitsspezifischen und rezidivfreien Überleben. [77] Auch Wiggers et al. konnten keinen Effekt einer PTBD auf das Überleben und keine Zunahme an Impfmetastasen im Vergleich zur endoskopischen Drainage finden. Sie folgern, dass eine PTBD sicher im präoperativen Management genutzt werden kann. [71] Duan et al. sahen zwar Vor- und Nachteile für beide Verfahren, gerade aber die niedrigere Inzidenz einer Cholangitis (OR 0,48) kann einen entscheidenden Vorteil auf Seiten der



perkutanen Drainage darstellen. [17] Am Universitätsklinikum Regensburg wird dieses Verfahren daher präferiert.

Entsprechend dieser Ergebnisse erscheint eine präoperative Optimierung der Leberfunktion mittels Drainage der Gallenwege nur für eine ausgewählte Patientenklientel sinnvoll. Es sollten nur diejenigen Patienten drainiert werden, die dies bezüglich der zu erwartenden postoperativen Leberfunktion benötigen. Wie auch Xiong et al. anmerken, ist auch die Uneinigkeit über die Drainagedauer und den Bilirubin-Cut-off-Wert vor der Resektion weiterhin problematisch. [50]

Für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie konnte kein Vorteil für das Gesamt- bzw. rezidivfreie Überleben gefunden werden. Dies kann damit erklärt werden, dass die Chemotherapie retrospektiv nicht einheitlich über den gesamten Untersuchungszeitraum durchgeführt wurde (Anwendung bei R0- und R1-resezierten Patienten) und die Schemata uneinheitlich waren und damit keine kontrollierten Bedingungen vergleichbar der BILCAP-Studie gegeben sind.

## 5. Zusammenfassung

Malignome der Leber- und Gallenwege gehören in Deutschland zu den wenigen Krebsentitäten mit steigender Inzidenz und Mortalität. Bevorzugt finden sich Cholangiokarzinome in den perihilären Gallenwegen. Die einzig verfügbare und effektive Therapie mit Aussicht auf eine Kuration ist die Tumorresektion. Hierfür ist ein aggressives chirurgisches Vorgehen notwendig, welches selbst in spezialisierten Zentren mit einer hohen Rate an postoperativen Komplikationen und einer nicht unerheblichen Mortalität einhergeht. Neuere Publikationen weisen darauf hin, dass der Stellenwert postoperativer Komplikationen für das Langzeitüberleben bisher möglicherweise unterschätzt wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer retrospektiven Analyse alle Patientenverläufe mit der Initialdiagnose Gallenwegskarzinom am Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum vom 01.02.1992 bis 01.02.2012 untersucht. Von initial 427 Patienten konnten schließlich insgesamt 329 Patienten mit einem gesicherten Cholangiokarzinom identifiziert werden. Der weitere Fokus lag auf der Auswertung epidemiologischer, operativer und prognostischer Parameter der insgesamt 100 kurativ therapierten Patienten mit perihilärem Cholangiokarzinom. Die Arbeit hatte zum Ziel, die aktuelle Therapiestrategie zu evaluieren und Optimierungsmöglichkeiten insbesondere im Hinblick auf die Morbidität und Langzeitprognose aufzuzeigen. Von besonderem Interesse waren postoperative Komplikationen und deren Stellenwert für das onkologische Outcome.

Eine wesentliche Leistung der vorliegenden Arbeit ist die strukturierte Erfassung postoperativer Komplikationen mit Hilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation. Es konnte gezeigt werden, dass ein Großteil der Morbidität auf leichtgradige Komplikationen und lediglich 10% auf eine organbezogene Funktionsstörung (Leberfunktion) zurückzuführen sind. Therapierelevant sind jedoch insbesondere höhergradige Komplikationen, im Speziellen Grad IIIb- und IVb-Komplikationen, da sie mit einem drastisch reduzierten 5-Jahres-Überleben einhergehen. Im Vergleich von rechts- gegenüber linkshepatischen Resektionen fand sich keine relevante Differenz in der Inzidenz postoperativer Komplikationen, sodass beide Resektionsarten mit ähnlicher Sicherheit durchgeführt werden können. Die

vergleichsweise hohe Morbidität kann durch die verwendete Klassifikation und eine höhere Rate fortgeschrittener Tumorstadien erklärt werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Genese und therapeutischer Implikationen muss in eine Short- und Long-Term-Mortality unterschieden werden. Im Akutintervall (30 Tage postoperativ) sind im überwiegenden Fall organbezogene Funktionsstörungen todesursächlich und können auf eine verminderte Restleberfunktion zurückgeführt werden. Zur Reduktion der postoperativen Mortalität kann eine verbesserte präoperative Risikostratifizierung und Patientenselektion, z.B. mit Hilfe des mE-PASS-Modells oder einer verbesserten Abschätzung der Restleberfunktion, z.B. durch Verwendung nicht-invasiver metabolischer Testverfahren (LiMAx-Test) beitragen.

Die Langzeitmortalität ist zum einen auf die Tumoreigenschaften und das hohe Rezidivierungspotential zurückzuführen. Als wichtigster Faktor mit positivem Einfluss auf das rezidivfreie und Gesamtüberleben wurde der histologisch gesicherte R0-Status identifiziert (HR 2,13), gefolgt von einem negativen Nodalbefund (HR 2,03). Dies verdeutlicht, dass der frühzeitigen Resektion und einer ausreichenden Radikalität entscheidende Bedeutung zukommen. Aufgrund anatomischer und pathologischer Überlegungen, die von einer Tumordinfiltration entlang der Gallengänge in den Lobus caudatus ausgehen, wird seit den 80 Jahren die Resektion des Segment I diskutiert. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Überlebensvorteil hierfür gefunden werden, jedoch ist dies aufgrund des retrospektiven Studiendesigns auch nur eingeschränkt möglich. Das histopathologische Tumorstadium, eine Lymphgefäßinvasion, das Grading, die Bismuth-Corlette-Klasse und eine Erhöhung des Tumormarkers CA 19-9 zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und eignen sich damit nicht als prognostische Faktoren.

Zum anderen ist eine wesentliche Erkenntnis aus den vorliegenden Untersuchungen, dass eine postoperative Komplikation, die eine Revisionsoperation in Allgemeinanästhesie zur Folge hat (Grad IIIb), mit einem reduzierten 5-Jahres-Überleben (4,4% vs. 25,6%,  $p=0,005$  (Cox-Regression), HR 2,175) sowie einem reduzierten rezidivfreien Überleben (6,5% vs. 15,4%,  $p=0,051$  (Cox-Regression), HR 1,646) einher geht und damit als unabhängiger negativer prognostischer Faktor etabliert werden kann. Die genauen Ursachen und Zusammenhänge sind bislang nicht vollständig geklärt. Einige Studien

weisen aber auf die Bedeutung eines fortgesetzten bzw. erneuten chirurgischen Stressstimulus durch Revisionseingriffe hin, der bisher möglicherweise unterschätzt wurde. Dies verdeutlicht erneut, dass der Prävention postoperativer Komplikationen neben einer ausreichenden Radikalität und frühzeitigen Resektion ein ebenso hoher Stellenwert zugemessen werden sollte und durch eine geeignete präoperative Risikostratifikation deren Entstehung vorgebeugt werden muss.

Die Rezidivrate im untersuchten Patientenkollektiv lag innerhalb von 5 Jahren nach kurativer Resektion bei 50%. Als typisch kann die lokale Rezidivierung (32%) angesehen werden. Als Haupteinflussfaktoren für ein reduziertes rezidivfreies Überleben nach kurativer Resektion wurden ein R1-Status ( $p=0,003$ , HR 2,111), positiver Nodalstatus ( $p=0,011$ , HR 1,905) und das Auftreten einer postoperativen IIIb-Komplikation ( $p=0,051$ , HR 1,646) identifiziert. Ursächlich können immunologische Vorgänge und eine mögliche verminderte endogene Tumorsuppression durch systemische Entzündungsreaktionen im Rahmen der Revisions-Laparotomie sein.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Bedeutung und der Einfluss postoperativer Komplikationen auf das Langzeitergebnis nach kurativer Resektion perihilärer Cholangiokarzinome bisher möglicherweise unterschätzt wurde und der Prävention postoperativer Komplikationen ein erhöhter Stellenwert zugewiesen werden sollte. Zum besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen und konkreter Optimierungsansätze besteht weiterer Forschungsbedarf im Rahmen der Grundlagenforschung und prospektiver Studien.

## 6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Radiologische Kriterien der Irresektabilität nach Mosconi et al. 2009 .....	8
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Primärtumors der extrahep. Gallenwege .....	11
Tabelle 3: Stadieneinteilung Perihiläre extrahepatische Gallengänge .....	11
Tabelle 4: Klassifikation chirurgischer Komplikationen, nach Clavien et al. 2009 .....	23
Tabelle 5: Vergleich der Altersmittelwerte OP vs. keine OP .....	25
Tabelle 6: Subgruppen perihilärer Gallengangskarzinome .....	31
Tabelle 7: Übersicht R-Status der Resektionsgruppe .....	31
Tabelle 8: Erweiterte Übersicht R-Status der Resektionsgruppe .....	32
Tabelle 9: Übersicht Grading bei kurativer Therapie .....	32
Tabelle 10: Übersicht T-Stadien bei kurativer Therapie .....	33
Tabelle 11: Übersicht N-Status bei kurativer Therapie .....	33
Tabelle 12: Vergleich des histologischen N-Status mit präop. LK-Vergrößerung .....	34
Tabelle 13: Übersicht Metastasierung bei kurativer Therapie .....	34
Tabelle 14: Übersicht L-Stadium bei kurativer Therapie .....	34
Tabelle 15: Übersicht V-Status bei kurativer Therapie .....	35
Tabelle 16: Übersicht Perineuralscheideninfiltration bei kurativer Therapie .....	35
Tabelle 17: Übersicht Bismuth-Corlette-Stadium bei kurativer Therapie .....	36
Tabelle 18: Übersicht Ausmaß der Gallenwegsresektion bei kur. Therapie .....	38
Tabelle 19: Übersicht Hepatikusgabelresektion bei kurativer Therapie .....	38
Tabelle 20: Übersicht zur Pfortaderresektion bei kurativer Therapie .....	39
Tabelle 21: Übersicht Komplikationen nach Resektion .....	39
Tabelle 22: Komplikationsgrad und Häufigkeit nach Clavien-Dindo .....	40
Tabelle 23: Absolute und prozentuale Anzahl an Patienten mit und ohne Komplikation, aufgeteilt nach Subgruppen beim Vergleich von hepatischen Rechts- (n=48 Pat.) und Linksresektionen (n=29 Pat.) .....	42
Tabelle 24: Übersicht Anzahl Patienten mit Intervention zur Sicherung des Galleabflusses .....	43
Tabelle 25: Chemotherapie innerhalb von 90 Tagen nach dem Ersteingriff .....	45
Tabelle 26: Rezidivaufreten innerhalb von 5 Jahren nach kurativer Resektion .....	46
Tabelle 27: Übersicht Rezidivlokalisierung .....	46
Tabelle 28: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der im univariaten Modell signifikanten Prognosefaktoren .....	72
Tabelle 29: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der im univariaten Modell signifikanten Prognosefaktoren in Bezug auf das rezidivfreie Überleben .....	72

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmentgliederung der Leber nach Couinaud: .....	3
Abbildung 2: Bismuth-Corlette Klassifikation perihilärer Tumoren, modifiziert nach Bismuth, Nakache et al. 1992 .....	9
Abbildung 3: Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektionen (modifiziert nach Clavien et al. 2007b) .....	12
Abbildung 4: Altersverteilung bei chirurgischer Erstversorgung.....	24
Abbildung 5: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	25
Abbildung 6: Überleben perihilärer, intrahepatischer und distaler Cholangiokarzinome bei kurativer Therapie innerhalb der ersten 5 Jahre nach Resektion.....	26
Abbildung 7: Geschlechterbezogene Altersverteilung bei kurativer Therapie .....	27
Abbildung 8: Vergleich der maximalen Tumorausdehnung kurativ und palliativ therapierter Patienten .....	37
Abbildung 9: Höhergradige Komplikationen abhängig von der Resektionslokalisation.....	41
Abbildung 10: Anzahl an Patienten mit und ohne höhergradige Komplikation abhängig von der Durchführung einer präoperativen Gallenwegsdrainage.....	43
Abbildung 11: Auftreten von Komplikationen abhängig von einer präoperativen Drainageintervention (Clavien-Dindo I+II) .....	44
Abbildung 12: Auftreten von Komplikationen abhängig von einer präoperativen Intervention (Clavien-Dindo III+IV).....	45
Abbildung 13: Therapiebezogenes 5-Jahres-Überleben und number at risk .....	47
Abbildung 14: 5-J-ÜL abhängig vom Alter bei kurativer Therapie.....	48
Abbildung 15: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Geschlecht .....	49
Abbildung 16: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Resektionsstatus .....	50
Abbildung 17: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Grading .....	51
Abbildung 18: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom T-Stadium.....	52
Abbildung 19: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Nodalstatus .....	53
Abbildung 20: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom L-Status.....	54
Abbildung 21: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom V-Status .....	55
Abbildung 22: 5-J-ÜL bei kurativ Therapie abhängig vom Ausmaß der Gallengangsresektion .....	57
Abbildung 23: 5-J-ÜL bei kur. Therapie abhängig vom Einschluss von Segment I.....	57
Abbildung 24: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von Pfortaderresektion .....	58
Abbildung 25: 5-J-ÜL bei kur. Therapie abhängig vom Ausmaß der kur. Resektion....	58
Abbildung 26: 5-J-ÜL bei kur. Therapie abhängig von der Lokalisation der Resektion .....	59
Abbildung 27: 5-J-ÜL bei kur. Therapie abhängig von einer präop. Galleableitung .....	60

Abbildung 28: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von der Suffizienz des präoperativen Galleabflusses.....	61
Abbildung 29: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von der präoperativen Gallenwegsdrainage .....	62
Abbildung 30: 5-J-ÜL bei kur. Therapie abhängig vom Bismuth-Corlette Stadium .....	62
Abbildung 31: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Auftreten einer Grad IIIa-Komplikation .....	65
Abbildung 32: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Auftreten einer Grad IIIb-Komplikation .....	66
Abbildung 33: 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Auftreten einer Grad III- oder IV-Komplikation .....	66
Abbildung 34: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei Kuration vs. Überleben bei Palliation .....	67
Abbildung 35: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei kur. Therapie abh. vom Resektionsstatus .....	68
Abbildung 36: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig von einer innerh. von 90 Tagen folgenden Chemotherapie .....	69
Abbildung 37: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom N-Status ....	70
Abbildung 38: Rezidivfreies 5-J-ÜL bei kurativer Therapie abhängig vom Auftreten einer Grad IIIb-Komplikation .....	71

## **8. Danksagung**

Zuerst danke ich Herrn Prof. Dr. Schlitt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Chirurgie, sowie Herrn Prof. Dr. Farkas für die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stefan Farkas für die unermüdliche Betreuung und wissenschaftliche Anleitung meiner Arbeit, für die kritischen Diskussionen und Anregungen und insbesondere für die ständige Erreichbarkeit – auch aus der Ferne.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Schlitt für die wissenschaftliche Diskussion und die inspirierenden Anmerkungen zu den Zwischenergebnissen. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Thomas Börner, für die erste Begutachtung meiner Daten und die Anleitung zur Auswertung.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl.-Math. Zeman vom Zentrum für klinische Studien für die statistische Begutachtung meiner Auswertung.

Mein Dank gilt auch dem Tumorzentrum Regensburg e.V., insbesondere Fr. Dr. Steinger und Herrn Pauer für die Mitbenutzung der Datenbank und die Bereitstellung fehlender Daten.

Außerdem danke ich dem Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin für die Recherche und Überlassung fehlender Laborparameter.

Ich danke dem freundlichen und hilfsbereiten Team der Ambulanz des Instituts für Röntgendiagnostik, deren Computerarbeitsplatz ich für geraume Zeit in Anspruch genommen habe.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meiner Familie, meiner Freundin und meinen Freunden, die mich immer unterstützt haben und durch kritische Anmerkungen und Hinweise zum Erfolg meiner Arbeit beigetragen haben.



## **9. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.

## **10. Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten, Promotionsberater oder andere Personen in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

## 11. Literatur

1. Baigrie R J, Lamont P M, Kwiatkowski D, Dallman M J, Morris P J (1992) Systemic cytokine response after major surgery. *Br. J. Surg.* 79: 757–760.
2. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut, Berlin.
3. Birth M, Hildebrand P (2010) Klassifikation und Technik der Leberresektion. In: Birth M, Ittel T H, Pereira P L (Hrsg.) *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 156–165.
4. Birth M, Ittel T H, Pereira P L (Hrsg.) (2010) *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
5. Bismuth H, Castaing D, Traynor O (1988) Resection or palliation. Priority of surgery in the treatment of hilar cancer. *World J. Surg.* 12: 39–47.
6. Bismuth H, Nakache R, Diamond T (1992) Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* 215: 31–38.
7. Blumgart L H, Fong Y (Hrsg.) (2007) *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas*, 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, Pa.
8. Bosman F T (Hrsg.) (2010) *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, 4th ed. IARC Press, Lyon.
9. Cannon R M, Brock G, Buell J F (2012) Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 14: 142–149.
10. Cardinale V, Bragazzi M C, Carpino G, Torrice A, Fraveto A, Gentile R, Pasqualino V, Melandro F, Aliberti C, Bastianelli C, Brunelli R, Berloco P B, Gaudio E, Alvaro D (2013) Cholangiocarcinoma: increasing burden of classifications. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2: 272–280.
11. Clavien P A, Barkun J, de Oliveira, Michelle L. Vauthey J N, Dindo D, Schulick R D, Santibañes E de, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron J L, Makuuchi M (2009) The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. Five-Year Experience. *Annals of Surgery* 250: 187–196.

- 12.Clavien P-A, Sarr M G, Fong Y (2007) Atlas of upper gastrointestinal and hepato-pancreato-biliary surgery. Springer-Verlag, Berlin.
- 13.Coelen R J S, Olthof P B, van Dieren S, Besselink M G H, Busch O R C, van Gulik T M (2016) External Validation of the Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) Risk Model to Predict Operative Risk in Perihilar Cholangiocarcinoma. *JAMA surgery* 151: 1132–1138.
- 14.de Jong, Mechteld C. Marques H, Clary B M, Bauer T W, Marsh J W, Ribero D, Majno P, Hatzaras I, Walters D M, Barbas A S, Mega R, Schulick R D, Choti M A, Geller D A, Barroso E, Mentha G, Capussotti L, Pawlik T M (2012) The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma. *Cancer* 118: 4737–4747.
- 15.Denk H, Bolck F (Hrsg.) (2000) Pathologie der Leber und Gallenwege. Mit 37 Tabellen, 2. völlig neu bearb. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio.
- 16.DeOliveira M L, Cunningham S C, Cameron J L, Kamangar F, Winter J M, Lillemoe K D, Choti M A, Yeo C J, Schulick R D (2007) Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of Surgery* 245: 755–762.
- 17.Duan F, Cui L, Bai Y, Li X, Yan J, Liu X (2017) Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society* 17: 27.
- 18.Esaki M, Shimada K, Nara S, Kishi Y, Sakamoto Y, Kosuge T, Sano T (2013) Left hepatic trisectionectomy for advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 100: 801–807.
- 19.Farges O, Regimbeau J M, Fuks D, Le Treut, Y. P. Cherqui D, Bachellier P, Mabrut J Y, Adham M, Pruvot F R, Gigot J F (2013) Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 100: 274–283.
- 20.Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A (2019) Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver*

- international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 39 Suppl 1: 98–107.
21. Gatto M, Bragazzi M C, Semeraro R, Napoli C, Gentile R, Torrice A, Gaudio E, Alvaro D (2010) Cholangiocarcinoma: Update and future perspectives. *Digestive and Liver Disease* 42: 253–260.
22. Groot Koerkamp B, Fong Y (2014) Outcomes in biliary malignancy. *Journal of surgical oncology* 110: 585–591.
23. Haga Y, Ikei S, Ogawa M (1999) Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) as a new prediction scoring system for postoperative morbidity and mortality following elective gastrointestinal surgery. *Surgery today* 29: 219–225.
24. Haga Y, Miyamoto A, Wada Y, Takami Y, Takeuchi H (2016) Value of E-PASS models for predicting postoperative morbidity and mortality in resection of perihilar cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 18: 271–278.
25. Hahn T von, Ciesek S, Wegener G, Plentz R R, Weismüller T J, Wedemeyer H, Manns M P, Greten T F, Malek N P (2011) Epidemiological trends in incidence and mortality of hepatobiliary cancers in Germany. *Scand J Gastroenterol* 46: 1092–1098.
26. Hammond J S, Guha I N, Beckingham I J, Lobo D N (2011) Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *The British journal of surgery* 98: 1188–1200.
27. Hsing C-H, Wang J-J (2015) Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists* 53: 23–28.
28. Ishikawa M, Nishioka M, Hanaki N, Miyauchi T, Kashiwagi Y, Ioki H, Kagawa A, Nakamura Y (2009) Perioperative immune responses in cancer patients undergoing digestive surgeries. *World journal of surgical oncology* 7: 7.
29. Jaeschke H (2006) Mechanisms of Liver Injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 290: G1083-8.

30. Jarnagin W R, Fong Y, DeMatteo R P, Gonen M, Burke E C, Bodniewicz B S J, Youssef B A M, Klimstra D, Blumgart L H (2001) Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* 234: 507–519.
31. Jarnagin W R, Ruo L, Little S A, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo R P, Wagman R, Blumgart L H, Fong Y (2003) Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 98: 1689–1700.
32. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Cernaj J, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K (2013) *Krebs in Deutschland 2009/2010*, 9. Aufl. neue Ausg. Robert Koch-Institut, Berlin.
33. Khan S A, Davidson B R, Goldin R, Pereira S P, Rosenberg, W M C, Taylor-Robinson S D, Thillainayagam A V, Thomas H C, Thursz M R, Wasan H (2002) Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 51 Suppl 6: VI1-9.
34. Khan S A, Davidson B R, Goldin R D, Heaton N, Karani J, Pereira S P, Rosenberg, W. M. C. Tait P, Taylor-Robinson S D, Thillainayagam A V, Thomas H C, Wasan H (2012) Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 61: 1657–1669.
35. Khuri S F, Henderson W G, DePalma R G, Mosca C, Healey N A, Kumbhani D J (2005) Determinants of Long-Term Survival After Major Surgery and the Adverse Effect of Postoperative Complications. *Annals of Surgery* 242: 326–343.
36. Kow A W-C, Wook C D, Song S C, Kim W S, Kim M J, Park H J, Heo J S, Choi S H (2012) Role of Caudate Lobectomy in Type IIIA and IIIB Hilar Cholangiocarcinoma: A 15-year Experience in a Tertiary Institution. *World J Surg* 36: 1112–1121.
37. Lang H, Sotiropoulos G C, Sgourakis G, Schmitz K J, Paul A, Hilgard P, Zöpf T, Trarbach T, Malagó M, Baba H A, Broelsch C E (2009) Operations for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Single-Institution Experience of 158 Patients. *Journal of the American College of Surgeons* 208: 218–228.

38. Malinowski M, Lock J F, Seehofer D, Gebauer B, Schulz A, Demirel L, Bednarsch J, Stary V, Neuhaus P, Stockmann M (2016) Preliminary study on liver function changes after trisectionectomy with versus without prior portal vein embolization. *Surgery today* 46: 1053–1061.
39. Matsuo K, Rocha F G, Ito K, D'Angelica M I, Allen P J, Fong Y, DeMatteo R P, Gonen M, Endo I, Jarnagin W R (2012) The Blumgart Preoperative Staging System for Hilar Cholangiocarcinoma: Analysis of Resectability and Outcomes in 380 Patients. *Journal of the American College of Surgeons* 215: 343–355.
40. McSorley S T, Horgan P G, McMillan D C (2016) The impact of preoperative corticosteroids on the systemic inflammatory response and postoperative complications following surgery for gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 101: 139–150.
41. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P (2011) Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery* 253: 890–899.
42. Miyazaki M, Kato A, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Yoshitomi H, Furukawa K, Nozawa S (2007) Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not? *Surgery* 141: 581–588.
43. Mizumoto R, Kawarada Y, Suzuki H (1986) Surgical treatment of hilar carcinoma of the bile duct. *Surgery, gynecology & obstetrics* 162: 153–158.
44. Mizumoto R, Suzuki H (1988) Surgical anatomy of the hepatic hilum with special reference to the caudate lobe. *World journal of surgery* 12: 2–10.
45. Mosconi S, Beretta G D, Labianca R, Zampino M G, Gatta G, Heinemann V (2009) Cholangiocarcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 69: 259–270.
46. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, Sakabe R, Ohge H, Sueda T (2011) Prognostic factors after surgical resection

- for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 18: 651–658.
47. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y (2013) Evolution of Surgical Treatment for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* 258: 129–140.
48. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y (2013) Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Annals of Surgery* 258: 129–140.
49. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Matsushita M, Nishikimi N, Kamei Y (2010) Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. *Annals of Surgery* 252: 115–123.
50. Natsume S, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Shimoyama Y, Nagino M (2012) Clinical Significance of Left Trisectionectomy for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgery* 255: 754–762.
51. Natsume S, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Shimoyama Y, Nagino M (2012) Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy. *Annals of Surgery* 255: 754–762.
52. Neeman E, Ben-Eliyahu S (2013) Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain, behavior, and immunity* 30 Suppl: S32-40.
53. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, Seehofer D (2012) Oncological Superiority of Hilar En Bloc Resection for the Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 19: 1602–1608.
54. Neuhaus P, Wittekind C (2007) *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts*. Springer, Berlin.
55. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, Bresadola F, Calise F, Dalla Valle R, D'Amico D F, Gennari L, Giulini S M, Guglielmi A, Jovine E, Pellicci R, Pernthaler H, Pinna A D, Puleo S, Torzilli G, Capussotti L, Cillo U, Ercolani G, Ferrucci M, Mastrangelo L, Portolani N, Pulitanò C,



- Ribero D, Ruzzenente A, Scuderi V, Federico B (2012) Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg* 147: 26–34.
56. Pattanathien P, Khuntikeo N, Promthet S, Kamsa-ard S (2013) Survival Rate of Extrahepatic Cholangiocarcinoma Patients after Surgical Treatment in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 14: 321–324.
57. Paul A, Kaiser G M, Molmenti E P, Schroeder T, Vernadakis S, Oezcelik A, Baba H A, Cicinnati V R, Sotiropoulos G C (2011) Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *The American surgeon* 77: 1695–1699.
58. Petrowsky H, Hong J C (2009) Current Surgical Management of Hilar and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: The Role of Resection and Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 41: 4023–4035.
59. Primrose J N, Fox R P, Palmer D H, Malik H Z, Prasad R, Mirza D, Anthony A, Corrie P, Falk S, Finch-Jones M, Wasan H, Ross P, Wall L, Wadsley J, Evans J T R, Stocken D, Praseedom R, Ma Y T, Davidson B, Neoptolemos J P, Iveson T, Raftery J, Zhu S, Cunningham D, Garden O J, Stubbs C, Valle J W, Bridgewater J, Primrose J N, Fox R P, Morement H, Chan O, Rees C, Ma Y T, Hickish T, Falk S, Finch-Jones M, Pope I, Corrie P, Crosby T, Sothi S, Sharkland K, Adamson D, Wall L, Evans J, Dent J, Hombaiah U, Iwuji C, Anthoney A, Bridgewater J, Cunningham D, Gillmore R, Ross P, Slater S, Wasan H, Waters J, Valle J W, Palmer D, Malik H, Neoptolemos J, Faluyi O, Sumpter K, Darnedde U, Maduhusudan S, Cogill G, Archer C, Iveson T, Wadsley J, Darby S, Peterson M, Mukhtar A A, Thorpe J G, Bateman A, Tsang D, Cummins S, Nolan L, Beaumont E, Prasad R, Mirza D, Stocken D, Praseedom R, Davidson B, Raftery J, Zhu S, Garden J, Stubbs C, Coxon F (2019) Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP). A randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 20: 663–673.
60. Ratti F, Cipriani F, Ferla F, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti L A M (2013) Hilar cholangiocarcinoma: preoperative liver optimization with

- multidisciplinary approach. Toward a better outcome. *World journal of surgery* 37: 1388–1396.
61. Ratti F, Cipriani F, Piozzi G, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti L (2015) Comparative Analysis of Left- Versus Right-sided Resection in Klatskin Tumor Surgery: can Lesion Side be Considered a Prognostic Factor? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 19: 1324–1333.
62. Robles R (2013) Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *WJG* 19: 9209.
63. Song S C, Choi D W, Kow A W-C, Choi S H, Heo J S, Kim W S, Kim M J (2013) Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. *ANZ J Surg* 83: 268–274.
64. Spolverato G, Yakoob M Y, Kim Y, Alexandrescu S, Marques H P, Lamelas J, Aldrighetti L, Gamblin T C, Maithel S K, Pulitano C, Bauer T W, Shen F, Poultsides G A, Marsh J W, Pawlik T M (2015) Impact of complications on long-term survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 121: 2730–2739.
65. Suarez-Munoz M A (2013) Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *WJGO* 5: 132.
66. Tai L-H, Souza C T de, Bélanger S, Ly L, Alkayyal A A, Zhang J, Rintoul J L, Ananth A A, Lam T, Breitbach C J, Falls T J, Kim D H, Bell J C, Makrigiannis A P, Auer R A (2013) Preventing postoperative metastatic disease by inhibiting surgery-induced dysfunction in natural killer cells. *Cancer research* 73: 97–107.
67. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I, Ohashi Y, Matsuo M, Harimaya Y, Tsukada K, Saiki I (2003) Increased surgical stress promotes tumor metastasis. *Surgery* 133: 547–555.
68. Valle J W, Borbath I, Khan S A, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D (2016) Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 27: v28-v37.

69. Wang L, Lin N, Xin F, Ke Q, Zeng Y, Liu J (2019) A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World journal of surgical oncology* 17: 116.
70. Wang Y, Yang H, Shen C, Luo J (2015) Surgical procedure and long-term survival of hilar cholangiocarcinoma. *International journal of clinical and experimental medicine* 8: 1122–1128.
71. Wiggers J K, Groot Koerkamp B, Coelen R J, Doussot A, van Dieren S, Rauws E A, Schattner M A, van Lienden K P, Brown K T, Besselink M G, van Tienhoven G, Allen P J, Busch O R, D'Angelica M I, DeMatteo R P, Gouma D J, Kingham T P, Verheij J, Jarnagin W R, van Gulik T M (2015) Percutaneous Preoperative Biliary Drainage for Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma: No Association with Survival and No Increase in Seeding Metastases. *Annals of surgical oncology* 22 Suppl 3: S1156-63.
72. Wittekind C, Meyer H-J (Hrsg.) (2010) TNM. Klassifikation maligner Tumoren, 7. Aufl. Wiley-Blackwell, Somerset.
73. Xiong J-J (2013) Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *WJG* 19: 8731.
74. Yamamoto M, Ariizumi S-i (2011) Surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today* 41: 896–902.
75. Yedibela S, Demir R, Zhang W, Meyer T, Hohenberger W, Schönleben F (2009) Surgical Treatment of Mass-Forming Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An 11-Year Western Single-Center Experience in 107 Patients. *Ann Surg Oncol* 16: 404–412.
76. Yu W, Gu Z, Shi S, Shen N, Zhang Y (2014) Effect evaluation of vascular resection for patients with hilar cholangiocarcinoma: original data and meta-analysis. *Cell biochemistry and biophysics* 69: 509–516.
77. Zhang X-F, Beal E W, Merath K, Ethun C G, Salem A, Weber S M, Tran T, Poultides G, Son A Y, Hatzaras I, Jin L, Fields R C, Weiss M, Scoggins C, Martin R C G, Isom C A, Idrees K, Mogal H D, Shen P, Maithel S K, Schmidt C R, Pawlik T M (2018) Oncologic effects of preoperative biliary drainage in

resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. *Journal of surgical oncology* 117: 1267–1277.

78. Zilles K, Tillmann B N (2010) *Anatomie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

## 12. Anhang

Anhang A: Übersicht über die postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo bei kurativer Resektion

Komplikationen nach Clavien-Dindo bei kurativer Resektion		
Komplikation	Therapie	Anzahl
<b>Anzahl der Komplikationen</b>		
<b>Anzahl Grad I Komplikationen</b>		<b>103</b>
Insuffiziente Diurese	pharmakologisch (Diuretika)	40
Wundheilungsstörung bzw. –Verhalt	Kaltostat, Eröffnung am Patientenbett	12
Volumen-/Elektrolytmangel	pharmakologisch	7
Gelenkschmerz	pharmakologisch (Analgetika)	1
Wundinfekt	lokale Spültherapie	1
Pleuraerguss	konservativ (Atemtherapie)	6
Pankreasfistel	konservativ (Spülung)	1
Orthostatische Dysregulation	Konservativ	1
Übelkeit	pharmakologisch (Antiemetika)	3
Milzinfarkt	Konservativ	1
Verlängerte Drainagenliegezeit	Konservativ	8
Plexus-Irritation	Konservativ	1
Gallefistel	Konservativ	1
Pneumothorax	Konservativ	1
Ödembildung	pharmakologisch (Diuretika)	3
medikamenteninduzierter Krampfanfall	konservativ	1
Stimm lippenparese	logopädische Behandlung	1
Sulcus-Ulnaris-Läsion	konservativ	1
Hyposphagma	konservativ	1
deutlich verzögerter Kostaufbau	konservativ	2
Dysphagie	konservativ	1
Cholestase	konservativ	1
Anastomoseninsuffizienz	konservativ	2
PONV	pharmakologisch (Antiemetika)	1
Schmerzen nach Sturz	pharmakologisch (Analgetika)	1
Analfissur und Blutung	konservativ	1
Aszites	pharmakologisch (Diuretika)	1
Abdominelle Fistel	konservativ (Spültherapie)	1
Schwerhörigkeit nach Diuretika	Konservativ	1
<b>Anzahl Grad II Komplikationen</b>		<b>123</b>
Kreislaufinsuffizienz postoperativ	pharmakologisch (Katecholamine)	15
Intraoperativer Keimnachweis	pharmakologisch (Antibiotika)	18

Herzrhythmusstörungen	pharmakologisch (Antiarrhythmika)	9
Erhöhte Infektparameter	pharmakologisch (Antibiotika)	16
Obstipation/Darmatonie	pharmakologisch (Prokinetika, Einlauf)	9
Thrombozytose	pharmakologisch (Antikoagulation)	1
CO <sub>2</sub> -Retention	BiPAP-Beatmung	1
Anämie/Gerinnungsfaktormangel	pharmakologisch (Transfusion)	11
NH <sub>3</sub> -Erhöhung	pharmakologisch (Laxantien)	1
Wundinfektion	pharmakologisch (Antibiotika)	2
Harnwegsinfekt	pharmakologisch (Antibiotika)	5
Gerinnungsinsuffizienz/-Dysregulation	Pharmakologisch	3
Cholangitis	pharmakologisch (Antibiotika)	2
Verhalt	pharmakologisch (Antibiotika)	2
Atmungsinsuffizienz	pharmakologisch (O <sub>2</sub> - Nasensonde)	5
Durchgangssyndrom	pharmakologisch (Neuroleptika)	2
Angina-Pectoris-Anfall	Pharmakologisch	1
Aszites	pharmakologisch (Albumin)	2
Pneumonie	pharmakologisch (Antibiotika)	1
Hypothyreose	Pharmakologisch	1
Kachexie	parenterale Ernährung	2
Eisenmangelanämie	Pharmakologisch	1
Infizierter Aszites	pharmakologisch (Antibiotika)	1
Hyperglykämie	Pharmakologisch	1
Metabolische Enzephalopathie mit Hemiparese	Pharmakologisch	1
Hyperthyreose	Pharmakologisch	1
HP-Gastritis	Pharmakologisch	1
Laktatazidose	Pharmakologisch	1
Hypertensive Entgleisung	Pharmakologisch	1
Hypoglykämie	Pharmakologisch	1
Leberinsuffizienz	pharmakologisch (Antithrombin, Albumin)	2
Peritonitis	pharmakologisch (Antibiotika)	1
Hyperkaliämie	Pharmakologisch	1
ZVD-Erhöhung	Pharmakologisch	1
<b>Anzahl Grad IIIa Komplikationen</b>		<b>61</b>
Verhalt	Drainagenanlage	15
Pleuraerguss	Drainagenanlage	15
Biliom	Drainagenanlage	5
Akzidentieller Drainagenverlust	Neuanlage Drainage	1
Intraabdomineller Abszess	Drainagenanlage	7
Biliom	Punktion	1
Anastomoseninsuffizienz	Drainagenanlage	1
Blutung	Angiographie, Stentanlage	1
Aszites	Punktion	2

HP-Gastritis	Gastroskopie	1
Transplantatabstoßung (Leber)	Biopsie, Immunsuppressiva Stoßtherapie	1
Vermehrte Gallesekretion	PTCD	4
Infiziertes Biliom	Drainagenanlage	1
Magenatonie mit rez. Erbrechen	Gastroduodenoskopie, Anlage Magensonde	1
Pleuraempyem	Drainagenanlage	1
Iatrogene Pleuraverletzung	Anlage Pleuradrainage	1
Biliom mit Budd-Chiari-Syndrom	Drainagenanlage	1
Persistierender Harnverhalt	Anlage SPBF	1
Magenulkus	Gastroduodenoskopie	1
<b>Anzahl Grad IIIb Komplikationen</b>		<b>42</b>
Anastomoseninsuffizienz/Leckage	operative Revision	12
Biliom	operative Revision	1
Corpus alienum in situ	operative Revision	1
Fasziendehiszenz	operative Revision	6
Platzbauch	operative Revision	5
unklare Blutung	operative Revision	3
Pankreatitis mit Ileus	operative Revision	1
gallige Peritonitis	operative Revision	1
Wundinfekt	Anlage Vakuumverband	2
septische Leberteilnekrose	operative Revision	1
Wundheilungsstörung	operative Revision, Anlage Vakuumverband	2
mechanischer Ileus	operative Revision	1
Fasziennekrose	operative Revision	1
Hämatom	operative Revision, Hämatomausräumung	1
Dünndarmleckage mit Gallefistel	operative Revision	1
Anastomoseninsuffizienz mit Pankreatitis	operative Revision	1
Abszess	operative Revision, Abszessausräumung	1
Gastrointestinale Blutung	operative Revision	1
<b>Anzahl Grad IVa Komplikationen</b>		<b>20</b>
Leberfunktionsstörung	ICU, Überwachung	2
Sepsis	ICU, pharmakologisch	1
Nierenversagen	ICU, Dialyse	3
Kammerflimmern	ICU, Reanimation, pharmakologisch	1
Hämodynamische Instabilität	ICU, pharmakologisch	5
Respiratorische Insuffizienz	ICU, maschinelle Beatmung	3
Myokardinfarkt	ICU, pharmakologisch	1
Hämorrhagischer Schock	ICU, zweizeitige operative Reevaluation	1
chronisches SIRS	ICU, pharmakologisch	1
CMV-Pneumonie	ICU, maschinelle Beatmung	1
Respiratorische Insuffizienz	ICU, Atemtherapie, pharmakologisch	1

<b>Anzahl Grad IVb Komplikationen</b>		<b>5</b>
Respiratorische Insuffizienz, Gerinnungsversagen	ICU, FFP-Transfusion, maschinelle Beatmung	1
Respiratorische Insuffizienz, Massivblutung, hämodynamische Instabilität	ICU, pharmakologisch, operative Revision	1
Leberversagen, Gerinnungsversagen	ICU, pharmakologisch	1
septisches Multiorganversagen	ICU, pharmakologisch, maschinelle Beatmung	1
Sepsis, Nierenversagen, Gerinnungsversagen, hämodynamische Instabilität	ICU, Dialyse, pharmakologisch	1
<b>Anzahl Grad V Komplikationen</b>		<b>10</b>
akute Arrosionsblutung, hämorrhagischer Schock	Exitus letalis, infaust	2
septisches Multiorganversagen	Exitus letalis, infaust	3
Leberversagen, Nierenversagen, Blutung	Exitus letalis, infaust	3
intraoperative akute kardiale Dekompensation	Exitus letalis, infaust	1
Gerinnungsdysregulation, thrombotisches Multiorganversagen	Exitus letalis, infaust	1



## Anhang B: Gesamtübersicht über die Ergebnisse der statistischen Auswertung

Zusammenfassung statistische Auswertung Perihiläre Cholangiokarzinome												
Variable	n	Label	n	Medi- anes ÜL [Mo- nate ]	5- Jahres- Überle- bensrat e [%]	Medi- anes rezidi- vfreie s ÜL	5-Jahres- Rezidivfr- eiheitsrat e	Log- Rank- Test Sig.	Log-Rank-Test Subgruppen Sig.	Multivariate Analyse		
										Cox- Regressio- n Sig.	Hazar- d- Ratio	HR (95%- KI)
Therapieintention	158 (100 %)	kurativ	100 (100 %)	16	18,8			<0,001				
		palliativ	58 (100 %)	7	4,9							
Alter bei Resektion	100	<66 Jahre	50	20	21,3			0,231				
		66 Jahre und älter	50	10	16,2							
Geschlecht	100	männlich	61	17	10,3			0,055				
		weiblich	39	16	34,8							
Resektionsstatus	100	R0	65	26	26,6			0,001		0,056		
		R+	35	8	6,2							
Grading	99	G1	7	20	21,4			0,217 (Ges.- Vgl.)	G1/2: 0,921			
		G2	55	17	26,1				G1/3: 0,334			
		G3	37	12	9,8				G2/3: 0,097			
	99	G1+2	62	17	25,6			0,081				
		G3	37	12	9,8							
T-Stadium	99	T1	9	MW 42,9	55,6			0,044 (Ges.- Vgl.)	T1/T2: 0,018	0,043 (T1)		
		T2	33	16	11,7				T1/T3: 0,054			
		T3	41	16	20,4				T1/T4: 0,012			
		T4	16	7	6,7				T2/T3: 0,472			
									T2/T4: 0,416			
									T3/T4: 0,121			
N-Status	89	pN0	41	29	35,6			0,004		0,006	1,252- 3,850	
		pN1	48	11	3,2							
R-pN-Status	94	R0pN0 (tumorfrei)	29	40	44,8			<0,001				
		R+/N+/R +N+	65	10	6,3							
LK-präop. Vergrößert	74	ja	35	16	22,2			0,963				
		nein	39	20	19,7							
L-Status	70	L0	32	16	23,4			0,507				
		L1	38	10	10,8							
V-Status	68	V-	41	23	17,8			0,061				
		V+	27	9	9,3							
Hepatikusgabel- resektion	100	Hepatiku- sgabel	78	15	21,6			0,98				
		Teilresek- tion	22	23	11,4							
HG+Segm. I	100	nein	69	16	19,5			0,988				
		ja	31	15	15,8							
Pfortaderresektion	100	nein	69	16	16,9			0,749				
		ja	31	16	23,7							
Kombiniert HG+Segm. I+ PA vs. -PA	100	nur HG ohne S1	69	16	19,5			0,984				
		HG+S1- PA	17	15	16,5							
		HG+S1+ PA	14	9	15							

# ANHANG

Rechtsseitig vs. linksseitige Resektion	77	rechts	48	11	22	0,188			
		links	29	34	21,7				
	46	nein	12	27	29,2	0,442			
CA 19-9-Erhöhung		ja	34	17	18,4				
	88	nein	15	18	42,9	0,043		0,409	
Präop. Galleableitung		ja	73	12	12,5				
	79	nein	32	10	11,3	0,283			
suffizienter Galleabfluss		ja	47	16	25,7				
	70	nein	28	10	8,9	0,213			
		ja	32	11	15,1				
Drainageerfolg		keine Drainage	10	18	40				
	88	I	8	10	14,3	0,178 (Ges.-Vgl.)	I/II	0,491	
		II	9	22	33,3		I/III	0,53	
		III	28	26	20,3		I/IV	0,597	
		IV	43	10	7,6		II/III	0,711	
							II/IV	0,124	
Bismuth-Corlette Klasse							III/IV	0,064	
	93	keine Chemo	82	17	22,5	0,497			
Adjuvante Chemo		ja	11	16	0				
	100	ja	95	15	19	0,384			
Komplikationen Grad I-V		nein	5	33	20				
	100	ja	66	16	22,2	0,188 (Ges.-Vgl.)	ja/nein	0,114	
		nein	29	10	11,6		ja/ohne Kompl.	0,493	
Komplikation Grad I		komplika- tionslos	5	33	20		nein/ohne Kompl.	0,201	
	100	nein	28	20	19,6	0,781			
Komplikation Grad II		ja	72	16	19				
	100	nein	54	22	24,9	0,102			
Komplikation Grad IIIa		ja	46	10	12,1				
	100	nein	68	22	25,6	0,001		0,005	1,258- 3,760
Komplikation Grad IIIb		ja	32	9	4,4				
	100	nein	83	16	18,6	0,715			
Komplikation Grad IVa		ja	17	30	21,2				
	100	nein	95	17	19,8	<0,001			
Komplikation Grad IVb		ja	5	1	0				
	100	nein	90	20	20,9	<0,001			
Komplikation Grad V		ja	10	0	0				
	100	nein	36	22	29,3	0,068		0,076	0,954- 2,553
Komplikation Grad III+IV		ja	64	10	13				
	157	kurativ	99		10	12,2	0,002		
Rezidiv bei Strategie		palliativ	58		6	3,7			
	99	R0	65		16	19,7	<0,001	0,003	1,297- 3,437
Rezidiv bei R-Status		R1	34		7	0			
	93	Chemo	11		8	0	0,379		
Rezidiv bei Chemotherapie		keine Chemo	82		10	14,2			
Rezidiv bei Nodalstatus	88	pN-	41		19	21,6	0,004	0,011	1,162- 3,124

## ANHANG

		pN1	47	8	0			
Rezidiv bei IIIb über gesamtes ÜL	99	kein IIIb	67	13	15,4	<b>0,009</b>	0,051	1,646
		mit IIIb	32	8	6,5			0,998- 2,712
	99	kein III+IV	64	11	16,8	0,375		
Rezidiv bei III+IV		mit III+IV	35	10	9,6			
Rezidiv bei präop Drainage		nein	15	16	32	<b>0,049</b>		
		ja	72	10	7,2			